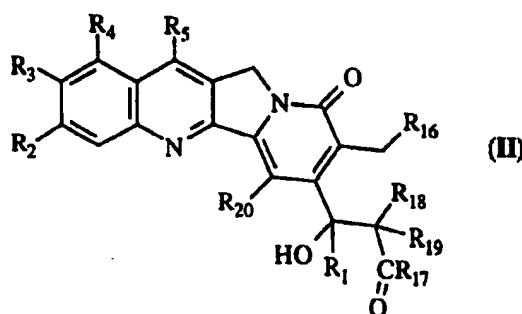
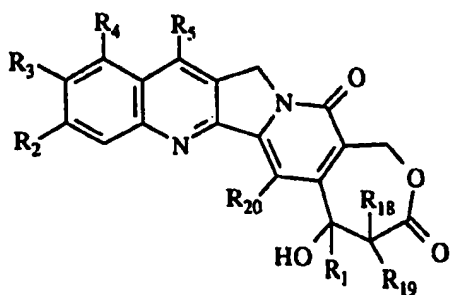


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 491/22, A61K 31/47, C07D 471/14, 491/04, 213/64, 213/61 // (C07D 491/22, 313:00, 221:00, 221:00, 209:00) (C07D 471/14, 221:00, 221:00, 209:00) (C07D 491/04, 313:00, 221:00)</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/00876</b></p> <p>(43) Date de publication internationale: 9 janvier 1997 (09.01.97)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00980</p> <p>(22) Date de dépôt international: 21 juin 1996 (21.06.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 9512670.2 21 juin 1995 (21.06.95) GB 08/610,476 4 mars 1996 (04.03.96) US</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (SCRAS) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur-Blanche, F-75016 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BIGG, Dennis [FR/FR]; 8, rue Neuve, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). LAVERGNE, Olivier [FR/FR]; 6, rue des Anglais, F-91300 Massy (FR). PLA RODAS, Francesc [ES/ES]; 55, rue Camprodon, E-17430 Santa Coloma de Farners (ES). POMMIER, Jacques [FR/FR]; 93/95, avenue Henri-Barbusse, F-92700 Colombes (FR). ULIBARRI, Gérard [FR/FR]; 20, rue du Royaume, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR).</p>		<p>(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Société de Conseils Administratifs et Financiers (SCAF), Service Brevets &amp; Marques, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cédex 16 (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: NOVEL CAMPTOTHECIN ANALOGUES, PREPARATION METHODS THEREFOR, USE THEREOF AS DRUGS, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID ANALOGUES

(54) Titre: NOUVEAUX ANALOGUES DE LA CAMPTOTHECINE, DES PROCÉDES DE PRÉPARATION, LEUR APPLICATION COMME MÉDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



## (57) Abstract

A camptothecin analogue characterised in that the hydroxy lactone of the camptothecin is a  $\beta$ -hydroxy lactone or the corresponding  $\beta$ -hydroxyacid, resulting from the opening of said lactone, or a derivative of said  $\beta$ -hydroxyacid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is disclosed. In particular, compounds of formulae (I) and (II) are disclosed. Methods for preparing the compounds of formulae (I) and (II), pharmaceutical compositions containing said compounds, and their use, particularly as topoisomerase inhibitors and antitumoral drugs, are also disclosed.

BEST AVAILABLE COPY

(57) Abrégé

L'invention concerne un analogue de la camptothécine, caractérisé en ce que l'hydroxy lactone de la camptothécine est une  $\beta$ -hydroxy lactone ou le  $\beta$ -hydroxy acide correspondant, résultant de l'ouverture de cette lactone, ou un dérivé de ce  $\beta$ -hydroxy acide, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers, et en particulier des composés de formule générale (I) et (II). L'invention concerne également des procédés de préparation des composés de formule (I) et (II) ci-dessus, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation notamment en tant qu'inhibiteurs de topoisomérase et anti-tumoraux.

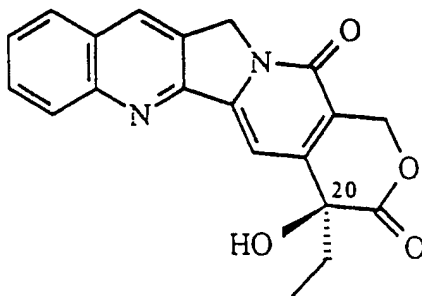
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Nouveaux analogues de la camptothécine,  
des procédés de préparation,  
leur application comme médicaments  
et les compositions pharmaceutiques les contenant

La camptothécine est un composé naturel qui a été isolé pour la première fois des feuilles et de l'écorce de la plante chinoise appelée *camptotheca acuminata* (voir Wall et ses collaborateurs, J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)). La camptothécine est un composé pentacyclique constitué d' un fragment indolizino[1,2-b] quinoléine fusionné avec une  
5  $\alpha$ -hydroxylactone à six chaînons. Le carbone en position 20, qui porte le groupe  $\alpha$ -hydroxy, est asymétrique et confère à la molécule un pouvoir rotatoire. La forme naturelle de la camptothécine possède la configuration absolue "S" au carbone 20 et répond à la formule suivante :



- 10 La camptothécine présente une activité anti-proliférative dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, comprenant les lignées cellulaires de tumeurs humaines du colon, du poumon et du sein (Suffness, M. et collaborateurs : The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross, A., ed., Vol. 25, p. 73 (Academic Press, 1985)). On suggère que l'activité anti-proliférative de la camptothécine est en relation avec son activité  
15 inhibitrice de la topoisomérase I de l'ADN.

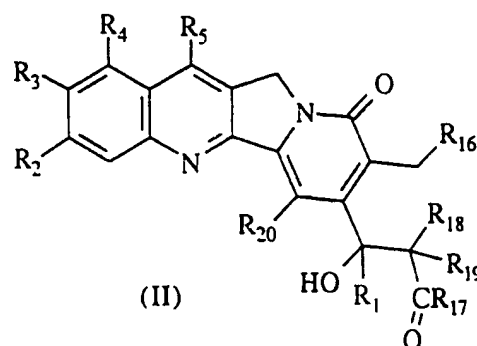
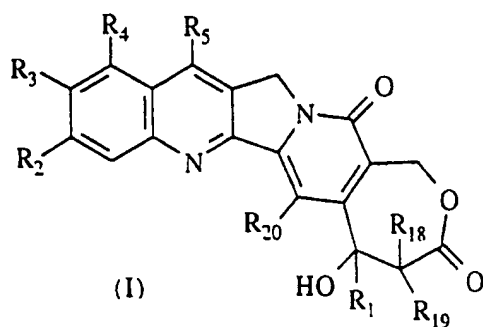
Il a été indiqué que l' $\alpha$ -hydroxylactone était une exigence absolue à la fois pour l'activité *in vivo* et *in vitro* de la camptothécine (Camptothecins : New Anticancer Agents, Putmesil, M., et ses collaborateurs, ed., p. 27 (CRC Press, 1995) ; Wall, M. et ses collaborateurs, Cancer Res. 55:753 (1995) ; Hertzberg et ses collaborateurs, J. Med.  
20 Chem. 32:715 (1982) et Crow et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 35:4160 (1992)). La

présente invention concerne une nouvelle classe de composés de la camptothécine, dans lesquels une  $\beta$ -hydroxylactone remplace l' $\alpha$ -hydroxylactone naturelle de la camptothécine. Les composés selon la présente invention présentent une activité biologique puissante qui est inattendue au regard de l'état de l'art antérieur.

5 L'invention a donc pour objet de nouveaux composés de la camptothécine qui diffèrent de tout composé de la camptothécine connu, en ce sens qu'ils contiennent une  $\beta$ -hydroxylactone (ou sa forme hydroxycarboxylique ouverte) à la place d'une  $\alpha$ -hydroxylactone (ou sa forme hydroxycarboxylique ouverte); ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier. On entend par composé de la  
10 camptothécine un composé présentant le même squelette structural que celui de la camptothécine (c'est-à-dire un fragment indolizino[1,2-b]quinoléine qui est fusionné à une  $\alpha$ -hydroxylactone à six chaînons), avec ou sans autres substitutions chimiques sur la structure du squelette (par exemple les composés de la camptothécine). Différents composés de la camptothécine sont bien connus des spécialistes, comme décrit  
15 ci-dessous. On entend par  $\beta$ -hydroxylactone une lactone qui comporte un atome de carbone supplémentaire entre le carbone du carboxyle et le carbone- $\alpha$  portant le groupe hydroxy dans l' $\alpha$ -hydroxylactone. La  $\beta$ -hydroxylactone peut être un cycle à sept chaînons "fermé" ou "ouvert", dans lequel la liaison ester entre le groupe carbonyle et l'atome d'oxygène adjacent est hydrolysée, ce qui se traduit par la formation d'un groupe  
20 acide carboxylique et d'un groupe hydroxyle, lesquels groupes peuvent ou non être substitués.

Un composé de la camptothécine selon l'invention peut donc comporter des substitutions sur le fragment indolizino[1,2-5]quinoléine (par exemple pour améliorer la solubilité du composé) ou sur la  $\beta$ -hydroxylactone ouverte ou fermée (par exemple pour améliorer la  
25 stabilité du composé). Des exemples de substitutions sur la  $\beta$ -hydroxylactone fermée comprennent une substitution alkyle (par exemple éthyle) sur le carbone- $\beta$ . Des exemples de substitution sur la  $\beta$ -hydroxylactone ouverte comprennent des substitutions alkyle sur le carbone- $\beta$ , des substitutions (par exemple une amidation) sur l'acide carboxylique résultant, et des substitutions (par exemple une estérification) ou des suppressions du  
30 groupe hydroxyle résultant.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule (I) et de formule (II),



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyl inférieur, un haloalkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur ;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkényle inférieur, cyano, cyano alkyle inférieur, nitro, nitro alkyle inférieur, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X], OC(O)[N=X], (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)[N=X] (dans lequel [N=X], dans cette invention, représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons avec l'atome d'azote N, qui est un membre du groupe hétérocyclique, et X représente les membres restants, nécessaires pour compléter le groupe hétérocyclique, sélectionnés parmi le groupe constitué de O, S, CH<sub>2</sub>, CH, N, NR<sub>9</sub> et COR<sub>10</sub>), aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, substitué une à quatre fois sur le groupe aryle ou l'hétérocycle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkylamino inférieur, haloalkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur) ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle les éléments de la chaîne sont sélectionnés parmi le groupe constitué de CH, CH<sub>2</sub>, O, S, N ou NR<sub>9</sub> ;

- R<sub>5</sub> représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, alkyle inférieur sulphonyl alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro,
- 5 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>P(O)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(S)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X], OC(O)[N=X], (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)[N=X], aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire une à quatre fois sur le groupe aryle ou
- 10 hétéroaryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou
- 15 non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- R<sub>8</sub> représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur,
- 20 ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- R<sub>9</sub> représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle, ou aryle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- 35

- R<sub>10</sub> représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryle, ou aryle substitué (c'est-à-dire, présentant un à quatre substituants sur le groupe aryle) par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- 5 R<sub>11</sub> représente un alkyle inférieur, aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>14</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>14</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>[N=X] ;
- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent, indépendamment, un alkyle inférieur, aryle, alkoxy inférieur, aryloxy ou amino ;
- 10 R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur ou aryle ;
- R<sub>16</sub> représente H ou OR<sub>21</sub> ;
- R<sub>17</sub> représente OR<sub>6</sub> ou NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ;
- R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub> représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy ;
- 15 R<sub>20</sub> représente H ou halo ;
- R<sub>21</sub> représente H, un alkyle inférieur, CHO ou C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub> ;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- n est 1 ou 2 ; et
- q représente un nombre entier de 0 à 2 ; et [N=X] représente un groupe
- 20 hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, X représentant la chaîne nécessaire pour compléter ledit groupe hétérocyclique et sélectionnée dans le groupe constitué de O, S, CH<sub>2</sub>, CH, N, NR<sub>9</sub> et COR<sub>10</sub> ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

L'invention a particulièrement pour objet des composés de formules I et II telles que

25 définies ci-dessus dans lesquelles R<sub>1</sub> représente un alkyle inférieur, alkényle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur ou alkylthio inférieur alkyle inférieur ; R<sub>5</sub> représente H, un halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, hydroxy alkyle inférieur, nitro, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X], OC(O)[N=X], (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC[N=X], aryle ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué ; R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent, indépendamment, un alkyle

30 inférieur ; R<sub>16</sub> représente OR<sub>21</sub> ; et R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent H.

- L'invention a particulièrement pour objet des composés de formules I et II telles que définies ci-dessus dans lesquelles  $R_1$  représente un alkyle inférieur, alkényle inférieur, halo alkyle inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, nitro, amido, amido
- 5 alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur,  $(CH_2)_mNR_6R_7$ ,  $(CH_2)_mOR_6$ ,  $(CH_2)_mSR_6$ ,  $(CH_2)_mC(O)R_8$ ,  $OC(O)NR_6R_7$ ,  $(CH_2)_n[N=X]$  ou  $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$  substitué ou non substitué, ou  $OC(O)[N=X]$ , ou  $R_2$  et  $R_3$ , ensemble, forment une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle lesdits éléments de la chaîne sont choisis dans le groupe constitué de CH,  $CH_2$ , O, S, N ou  $NR_9$  ;  $R_5$
- 10 représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro,  $(CH_2)_mC(O)R_8$ ,  $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$ ,  $(CH_2)_mNR_6R_7$ ,  $(CH_2)_mN(CH_3)(CH_2)_nNR_6R_7$ ,  $(CH_2)_mOC(O)R_8$ ,  $(CH_2)_mOC(O)NR_6R_7$ ,  $(CH_2)_n[N=X]$  ou  $OC(O)[N=X]$  substitué ou non substitué, ou  $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$  ;
- 15  $R_6$  et  $R_7$  représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, aryle, aryle alkyle inférieur ou halo alkyle inférieur ;  $R_8$  représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur,
- 20 cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle ou aryle alkyle inférieur ;  $R_9$  représente H, un alkyle inférieur, ou un halo alkyle inférieur ;  $R_{10}$  représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou alkoxy inférieur ;  $R_{11}$  représente un alkyle inférieur ; et  $R_{14}$  et  $R_{15}$  représentent, indépendamment, H ou un alkyle inférieur.
- 25 L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule I telle que définie dans laquelle  $R_1$  représente le groupe éthyle ;  $R_2$  et  $R_3$  représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, halo, halo alkyle inférieur ou  $(CH_2)_mOR_6$ , ou  $R_2$  et  $R_3$ , ensemble, forment un méthylènedioxy ou un éthylènedioxy ; et  $R_4$  et  $R_5$  représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur,  $(CH_2)_mNR_6R_7$  ou  $(CH_2)_n[N=X]$  non substitué
- 30 ou substitué par un alkyle inférieur. De préférence,  $R_4$  représente H ou  $(CH_2)_mNR_6R_7$  dans lequel  $R_6$  et  $R_7$  représentent, indépendamment, H ou un alkyle inférieur, et  $R_5$  représente H, un alkyle inférieur ou  $(CH_2)_n[N=X]$  substitué ou non substitué par un alkyle inférieur ; comme exemple de  $[N=X]$  substitué ou non substitué, on peut citer le radical pipéridyl, morpholinyle, pipérazinyle, imidazolyl et 4-méthylpipérazinyl.



De manière plus préférentielle, R<sub>2</sub> représente H ou un halo, et de préférence H, chloro ou fluoro ; et R<sub>3</sub> représente H, un alkyle inférieur, halo, ou OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente H, un alkyle inférieur ou un aryle alkyle inférieur, et de préférence H, fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy. De manière plus préférentielle également, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un méthylènedioxy ou un éthylènedioxy ; .

Plus particulièrement, l'invention a pour objet les produits décrits ci-après dans les exemples, en particulier les produits répondant aux formules suivantes :

- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 10 - 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-10*H*,12*H*-[1,4] dioxino [2,3-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-10,13 (15*H*)-dione
- 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino
- 15 [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10,-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 20 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 25 - 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-9*H*,11*H*-[1,3] dioxolo [4,5-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-9,12[14*H*]-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 30 - 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9,11-dichloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5 - 10-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 10-chloro-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-11-morpholino méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*) - dione
- 10 - 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-méthyl-1*H*-oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 15 - 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl piperazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-morpholinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 20 - 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine -3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pipéridinométhyl-1*H*-oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-morpholinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 25 - 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-morpholinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 30 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-morpholinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-piperidinométhyl-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 35

- 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-16-(4-méthyl pipérazinométhyl)-10*H*,12*H*-  
[1,4] dioxino [2,3-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-10,13[15*H*]-  
dione
- 9-chloro-5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-morpholinométhyl-1*H*-  
5 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

L'invention a plus particulièrement pour objet également des composés de formule II telle que définie ci-dessus, dans laquelle R<sub>1</sub> représente le groupe éthyle ; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, halo, halo alkyl inférieur ou  
10 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub>, ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un méthylènedioxy ou un éthylènedioxy ; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X] non substitué ou substitué par un alkyle inférieur ; R<sub>20</sub> représente H et R<sub>17</sub> représente OR<sub>6</sub>, dans lequel R<sub>6</sub> représente H ou un alkyle inférieur, ou NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> dans lequel R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, indépendamment, représentent H, un alkyle inférieur, aryle ou aryle  
15 alkyle inférieur. De préférence, R<sub>4</sub> représente H ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, dans lequel R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent, indépendamment, H ou un alkyle inférieur ; R<sub>5</sub> représente H, un alkyle inférieur, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X] non substitué ou substitué par un alkyle inférieur ; et R<sub>17</sub> représente OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente H ou un alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier. comme exemple de [N=X] substitué ou  
20 non substitué, on peut citer le radical pipéridyl, morpholinyle, pipérazinyle, imidazolyl et 4-méthylpipérazinyl.

De manière plus préférentielle, R<sub>2</sub> représente H ou halo et de préférence H, chloro ou fluoro ; R<sub>3</sub> représente H, un alkyle inférieur, halo ou OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente H, un alkyle inférieur ou un aryle alkyle inférieur et de préférence H, fluoro, chloro, méthyle  
25 ou méthoxy. De manière plus préférentielle également R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble le dioxyméthylène, ou le dioxyéthylène.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet les produits décrits ci-après dans les exemples, en particulier les produits répondant aux formules suivantes :

- β-éthyl-β-hydroxy-γ-(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-  
30 7-yl)-propionate de *tert*-butyle
- β-éthyl-β-hydroxy-γ-(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-  
7-yl)-propionate d'éthyle

- Acide  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*]quinoléine-7-yl)-propionique

- $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de méthyle
- $\beta$ -éthyl- $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle
- 5 -  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle
- $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle
- Acide  $\beta$ -éthyl- $\gamma$ -(12-éthyl-8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)- $\beta$ -hydroxy-propionique
- 10 - Acide  $\gamma$ -(12-benzyloxy-8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-7-yl)- $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy-propionique (E)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

- Tel qu'il est utilisé ici, le terme inférieur en référence aux groupes alkyle, alkylthio et alkoxy désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés, linéaires, ou ramifiés, comportant de 1 à 6 carbones, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, méthylthio, éthylthio, méthoxy et éthoxy. En référence aux groupes alkényle ou alkynyle, le terme inférieur désigne des groupes comportant 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles ou triples liaisons, comme par exemple les groupes
- 15 vinyl, allyl, isopropényle, pentényle, hexanyle, propényle éthyne, propynyle et butynyle. Le terme cycloalkyle désigne un cycle de 3 à 7 carbones, comme par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Le terme aryl désigne un composé hydrocarboné mono-, di ou tricyclique avec au moins un cycle aromatique, chaque cycle contenant au maximum 7 chaînons, comme par exemple
- 20 phényle, naphthyle, anthracyle, biphényle ou indényle. Le terme halo signifie chloro, bromo, iodo ou fluoro. Les radicaux correspondant aux expressions halo alkyle inférieur, cyano alkyle inférieur, nitro alkyle inférieur, amido alkyle inférieur, hydrazino alkyle inférieur, azido alkyle inférieur, aryle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, et alkyle inférieur sulphonyle
- 25 alkyle inférieur sont substitués, respectivement, par un à trois groupes halo, cyano, nitro, amido, hydrazino, azido, aryle, hydroxy, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur ou sulphonyle inférieur. Le radical alkyle inférieur amino peut contenir un ou deux groupes alkyle inférieur, et représenter par exemple NHCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ou
- 30

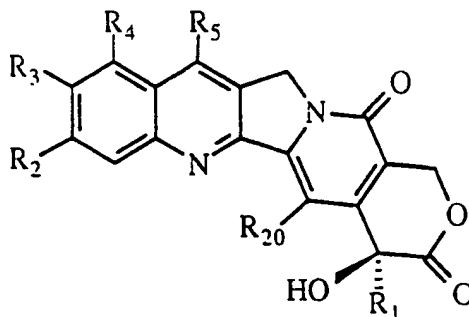
$N(CH_3)(CH_2CH_3)$ . Des exemples de  $[N=X]$  comprennent les groupes pipéridinyle, morpholinyle, piperizinyle et imidazolyle.

Comme cela est observé pour la camptothécine, l'atome de carbone portant la fonction hydroxy dans la  $\beta$ -hydroxylactone ou le groupe  $\beta$ -hydroxycarboxylate des composés, selon la présente invention, est asymétrique. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire sous les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

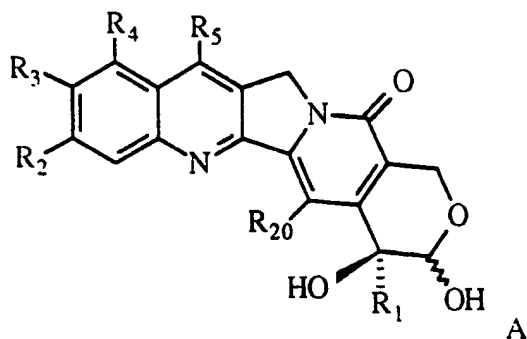
L'invention a également pour objet des procédés de préparation des composés de formule générale I et II, soit à partir de la camptothécine ou de camptothécines substituées, soit par synthèse chimique totale.

L'invention concerne donc un procédé de préparation des composés de formules I et II selon l'invention à partir de la camptothécine ou de camptothécines substituées, caractérisé en ce que

- l'on réduit l' $\alpha$ -hydroxylactone de la camptothécine de formule générale

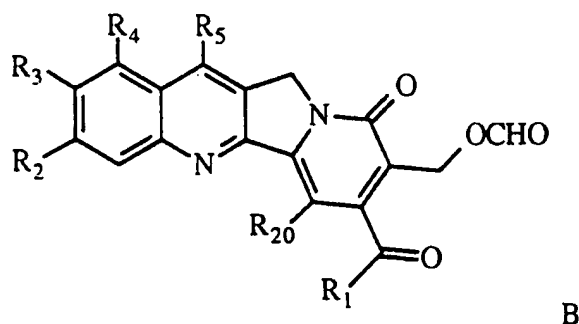


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir l' $\alpha$ -hydroxylactol de formule générale A



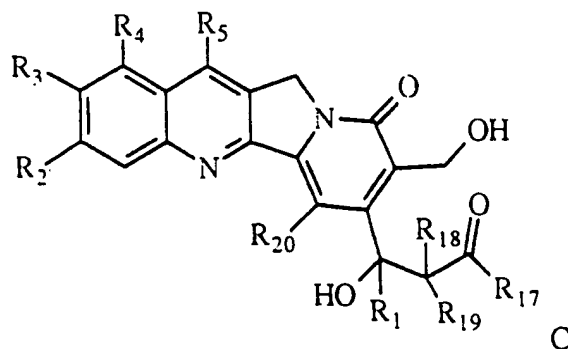
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus,

- l'on coupe, dans le composé A ainsi formé, la liaison carbone-carbone liant les carbinols vicinaux, par traitement avec un agent oxydant approprié de façon à donner un composé de formule B



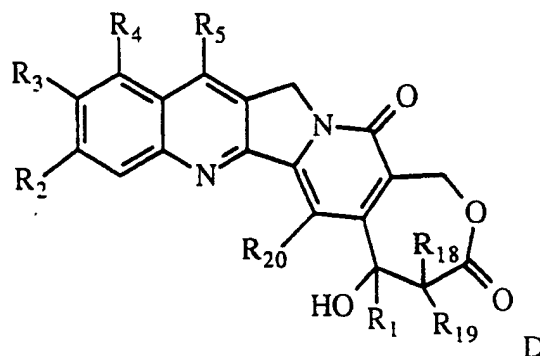
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus

- puis l'on traite par un agent alkylant fonctionnalisé et l'on coupe la fonction formyl du composé de formule B pour donner un  $\beta$ -hydroxyester de formule générale C



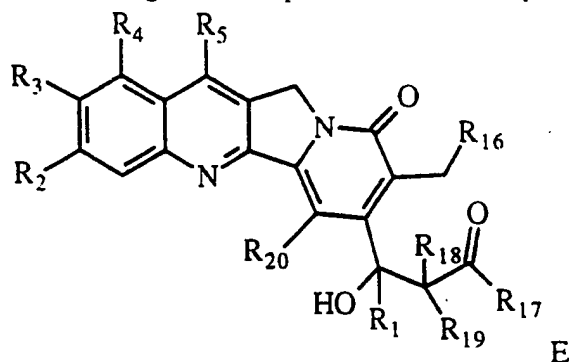
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{17}$  représente  $OR_6$  et  $R_6$  représente un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur ;

- l'on cyclise ledit composé de formule générale C pour donner le composé  $\beta$ -hydroxylactonique de formule générale D



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus,

5 - l'on ouvre la lactone de formule générale D pour donner le composé de formule E



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus ;  $R_{16}$  représente  $OR_{21}$  dans lequel  $R_{21}$  représente H ou un alkyl inférieur ; et  $R_{17}$  représente  $OR_6$  ou  $NHR_6$  et  $R_6$  représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur.

Certains composés de formule E peuvent également être obtenus par hydrolyse de la fonction ester des composés de formule C correspondant. Les composés de formule générale E dans laquelle  $R_{16}$  et/ou  $R_{17}$  représentent, indépendamment, le radical hydroxy, peuvent être estérifiés ou amidifiés dans des conditions classiques connues de l'homme de l'art pour obtenir les esters ou amides correspondants de formule E.

Dans le procédé ci-dessus, les groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Lors de ce procédé, la réduction s'effectue à l'aide d'un agent réducteur dans un solvant approprié comme, par exemple, le borohydrure de sodium dans le méthanol. L'étape correspondant à la formation du

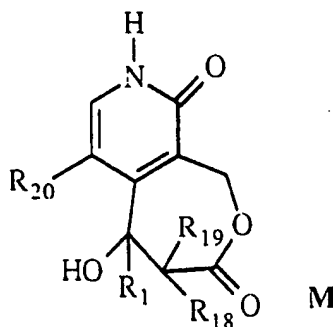


composé B à partir du composé A, est mise en œuvre dans des conditions oxydantes comme, par exemple, avec le tétraacétate de plomb, l'acide périodique ou le métapériodate de sodium dans un solvant approprié comme, par exemple, l'acide acétique. Le traitement par un agent alkylant fonctionnalisé peut être mis en œuvre à l'aide d'un dérivé métallique par exemple de lithium ou de zinc, d'un ester carboxylique dans un solvant aprotique anhydre comme par exemple le tétrahydrofurane. L'étape de lactonisation qui permet d'obtenir le composé D à partir du composé C se fait généralement dans des conditions acides comme, par exemple, par traitement par l'acide trifluoroacétique ou le gaz chlorhydrique dissout dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane ou le dioxane. L'ouverture du cycle lactonique du composé D pour l'obtention du composé E, peut se faire, par exemple, par hydrolyse dans des conditions alcalines suivies d'une neutralisation.

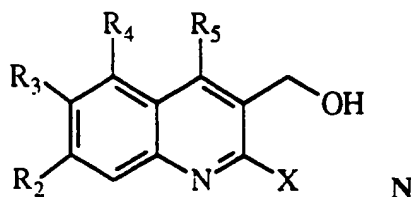
Des exemples de camptothécines substituées, utilisées comme produits de départ, peuvent être trouvés dans les brevets américains Nos. 4 473 692, 4 604 463, 4 894 956, 5 162 532, 5 395 939, 5 315 007, 5 264 579, 5 258 516, 5 254 690, 5 212 317 et 5 341 745, les demandes de brevet PCT Nos. US91/08028, US94/06451, US90/05172, US92/04611, US93/10987, US91/09598, EP94/03058 et EP95/00393 et les demandes de brevets européens Nos. 325 247, 495 432, 321 122 et 540 099.

L'invention concerne donc également un procédé de préparation des composés de formules I et II, caractérisé en ce que

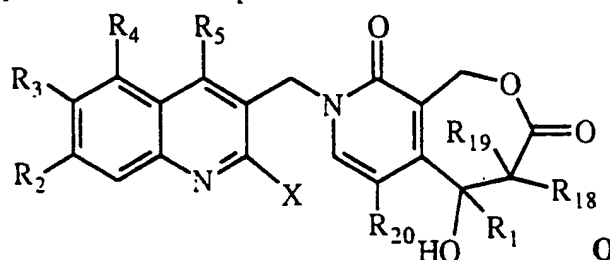
- l'on couple un composé de formule générale M



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{20}$  représente l'hydrogène ou un atome d'halogène, avec un 2-halo-3-quinoléine-méthanol de formule générale N



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et X représente un atome d'halogène, pour donner le composé de formule O



5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$  et X ont la signification indiquée ci-dessus ;

- puis l'on cyclise le composé de formule générale O pour obtenir le composé de formule générale D telle que définie ci-dessus.

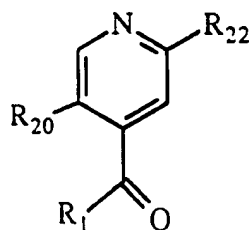
10 Dans le procédé ci-dessus, les groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). La formation du composé O à partir des composés de formule générale M et N s'effectue par un traitement connu de l'homme de l'art sous le nom de réaction de Mitsunobu (se référer à Mitsunobu, O. et coll. *Synthesis*, p.1 (1981)). Il s'agit de déplacer la fonction hydroxyle du composé N

15 par un nucléophile tel que le composé M, ou un dérivé déprotoné de ce dernier, par un traitement avec une phosphine, par exemple la triphénylphosphine, et un dérivé azodicarboxylate, par exemple l'azodicarboxylate de diéthyle, dans un solvant aprotique tel que, par exemple, le tétrahydrofurane ou le *N,N*-diméthylformamide. La cyclisation du composé O s'effectue de préférence en présence d'un catalyseur palladié (par exemple

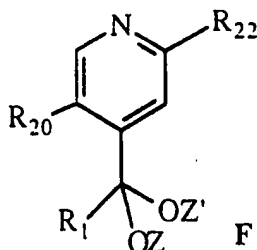
20 le diacétate de palladium) dans des conditions basiques (fournies par exemple par un acétate alcalin éventuellement combiné à un agent de transfert de phase tel que par exemple le bromure de tétrabutylammonium), dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile ou le *N,N*-diméthylformamide, à une température comprise entre 50° C et 120° C (R. Grigg et coll., *Tetrahedron* 46, page 4003 (1990)).

Les composés de formule générale M sont nouveaux. Ils peuvent être préparés selon un procédé caractérisé en ce que

- l'on protège le carbonyle d'une pyridine de formule générale

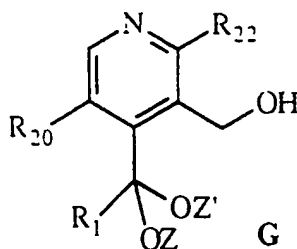


- 5 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>20</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et R<sub>22</sub> représente un atome d'halogène ou un alkoxy inférieur, par une fonction acétal, pour donner le composé de formule générale F



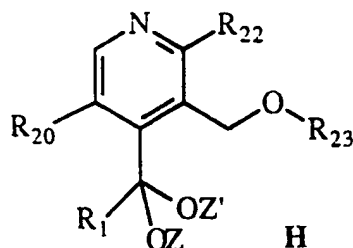
- dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>20</sub> et R<sub>22</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et les groupes Z et Z' représentent, indépendamment, un alkyl inférieur ou forment ensemble une chaîne hydrocarbonée saturée de 2 à 4 carbones ;
- 10

- l'on introduit dans le composé de formule générale F une fonction hydroxyméthyle pour obtenir un composé de formule générale G



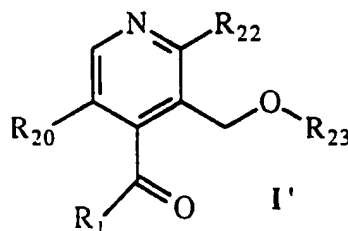
- 15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>22</sub>, Z et Z' ont la signification indiquée ci-dessus,

- puis l'on protège la fonction alcoolique du composé de formule générale G pour donner un composé de formule générale H



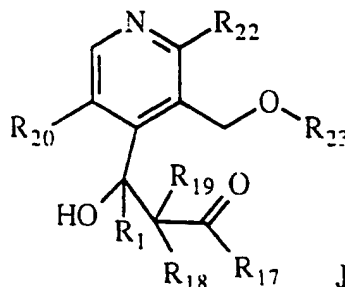
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{22}$ ,  $Z$  et  $Z'$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{23}$  représente un groupe protecteur de la fonction alcool.

- l'on déprotège l'acétal du composé de formule générale H pour donner le composé de formule générale I'



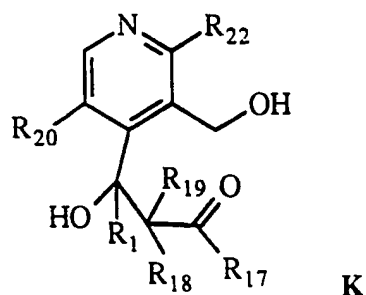
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{22}$  et  $R_{23}$  ont la signification indiquée ci-dessus,

- l'on traite par un agent alkylant fonctionnalisé le composé de formule I' pour donner un  $\beta$ -hydroxyester de formule générale J



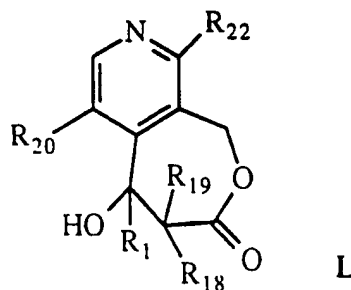
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{22}$  et  $R_{23}$  ont la signification indiquée ci-dessus.  $R_{18}$  et  $R_{19}$  sont tels que définis dans la formule générale II et  $R_{17}$  représente  $OR_6$  et  $R_6$  représente, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur

- l'on clive le groupe protecteur  $R_{23}$  du composé de formule générale J, pour donner un composé de formule générale K.



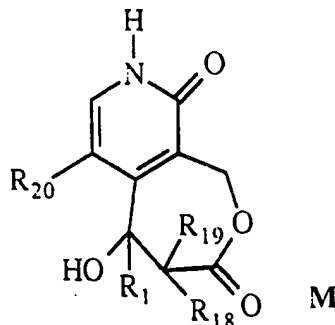
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$  et  $R_{22}$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{17}$  représente  $OR_6$  et  $R_6$  représente un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur,

- l'on cyclise le composé de formule générale K en composé de formule générale L



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$  et  $R_{22}$  ont la signification indiquée ci-dessus, et enfin

- l'on transforme le radical  $R_{22}$  du composé L en carbonyle, pour obtenir le composé de formule générale M

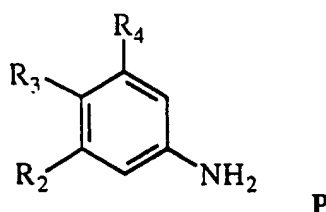


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus.

La fonction carbonyle d'une 4-acyl-2-pyridine (obtenue par exemple selon Lamattina, J.L. *J. Hétérocyclic Chem.* 20, p. 553 (1983)) est protégée de préférence par une fonction acétal, de préférence acétal cyclique, selon des conditions classiques connues de l'homme de l'art (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Lorsque  $R_{22}$  est chloro ou fluoro, l'intermédiaire ainsi obtenu est traité par un alcoolate de sodium ou de potassium dans un solvant aprotique (par exemple l'acétonitrile), ou dans l'alcool dont est dérivé l'alcoolate, à une température comprise entre 0° C et 100° C pour donner le composé de formule générale F. Ce dernier peut être lithié en position 3 par traitement par un aryl- ou alkyl-lithium (par exemple mésityl-lithium) dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre -100° C et 0° C. A l'intermédiaire lithié ainsi obtenu, on ajoute un électrophile formylant tel que le *N,N*-diméthylformamide, et l'aldéhyde ainsi obtenu, après hydrolyse, est traité par un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium pour donner le composé de formule générale G. La protection de la fonction alcool du composé G s'effectue selon des conditions classiques connues de l'homme de l'art, pour obtenir un composé de formule générale H. Des exemples de groupes protecteurs de la fonction alcool comprennent ceux qui forment les éthers [c'est-à-dire, méthyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyranyl, 2-méthoxyéthoxy méthyle, benzyloxyméthyle, t-butyl, et benzyl (substitué ou non)], et les esters (c'est-à-dire formate, acétate et isobutyrate). Pour d'autres exemples de groupes protecteurs d'hydroxyl primaires, on peut se référer à Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 10-86 (John Wiley & Sons, 1981). La déprotection du composé de formule générale H pour donner le composé de formule générale I' s'effectue dans des conditions sélectives maintenant l'intégrité du radical  $R_{23}$ , par exemple, par traitement dans des conditions acides (par exemple par l'acide trifluoroacétique). Les conditions sélectives de protection et de déprotection des groupes fonctionnels sont connues de l'homme de l'art (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Le traitement du composé I' par un agent alkylant fonctionnalisé pour donner un  $\beta$ -hydroxyester de formule générale J, peut être réalisée à l'aide d'un énolate de lithium ou d'un dérivé zincique d'un ester carboxylique dans un solvant aprotique anhydre, par exemple le tétrahydrofurane. Le groupe protecteur  $R_{23}$  du composé de formule générale J, est clivé pour donner un composé de formule générale K, dans des conditions de déprotection connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque  $R_{23}$  est un groupe benzyle, on peut soumettre une solution alcoolique du composé de formule générale J

additionnée d'un catalyseur palladié à une atmosphère d'hydrogène sous une pression de 0,5 à 10 Bar. La cyclisation du composé de formule générale K ainsi obtenu peut être effectuée dans des conditions acides (par exemple par traitement par l'acide trifluoroacétique, ou le gaz chlorhydrique dissout dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane ou le dioxane) pour donner un cycle  $\beta$ -hydroxylactonique à sept chaînons tel que dans le composé de formule générale L. Les composés de formule générale L peuvent être transformés en pyridones de formule générale M, par exemple, par un traitement à l'acide chlorhydrique à chaud, ou par un traitement à l'iodure de triméthylsilyle.

- 10 Les 2-halo-3-quinoléine-méthanols de formule générale N peuvent être obtenus à partir d'acétanilides de formule générale P



- dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont la signification indiquée dans les formules générales des composés I et II. Dans les procédés ci-dessous, les groupes  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)).

- Les composés de formule N peuvent donc être obtenus selon le procédé suivant : les dites anilines de formule P sont *N*-acétylées par traitement avec un agent acétylant tel que par exemple l'anhydride acétique. Les acétanilides ainsi obtenus sont traités à une température comprise entre 50° C et 100° C, de préférence 75° C, par un réactif connu de l'homme de l'art sous le nom de réactif de Vilsmeier (obtenu par l'action de l'oxychlorure de phosphoryle sur la *N,N*-diméthylformamide à une température comprise entre 0° C et 10° C) pour donner le 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhyde correspondant (se référer, par exemple à Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.1520 (1981) ; Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.2509 (1981) ; et Nakasimhan et coll. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, p.4431 (1990)). Le chlore en position 2 des 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhydes peut être substitué par de l'iode ou du brome en chauffant le produit dans un solvant inerte tel que l'acétonitrile en présence d'un sel d'iode ou de brome (par exemple l'iodure de sodium ou le tétrabutylammonium bromure). Une trace d'acide tel que l'acide chlorhydrique concentré peut être nécessaire pour catalyser cette

transformation. Les 2-halo-3-quinoléinecarbaldéhydes sont facilement réduits en 2-halo-3-quinoléineméthanols correspondants de formule générale N, dans des conditions classiques connues de l'homme de l'art telles que le traitement dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol) par du borohydrure de sodium à une température comprise  
5 entre 0° C et 40° C.

Les composés de formule N peuvent également être obtenus selon le procédé suivant : les anilines de formule générale P telles que définies ci-dessus sont acylées par réaction avec un nitrile (tel que le chloroacétonitrile ou le propionitrile) en présence de trichlorure de bore et d'un autre acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium, le tétrachlorure de  
10 titane ou le chlorure de diéthylaluminium dans un solvant aprotique ou un mélange de solvant aprotique, suivie d'une hydrolyse (cf. Sugasawa, T, et coll. *J. Am. Chem. Soc.* 100, p. 4842 (1978)). L'intermédiaire ainsi obtenu est ensuite traité par le chlorure d'éthylmalonyl dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile en présence d'une base telle que la triéthylamine, puis traité par un alcoolate alcalin, par exemple le méthylate de  
15 sodium dans le méthanol, pour donner un 2-hydroxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle substitué en position 4. Ce dernier est transformé en 2-chloro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle par un traitement avec de l'oxychlorure de phosphoryle. Lorsque la position 4 de la quinoléine porte un groupe chlorométhyle, on peut effectuer une substitution nucléophile par traitement avec une amine secondaire telle que par exemple la  
20 diméthylamine, la N-méthylpipérazine, la morpholine ou la pipéridine. Le 2-chloro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle est ensuite réduit par l'hydrure de diisobutylaluminium dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane pour donner le 2-chloro-3-quinoléineméthanol de formule générale N. Des analogues des composés intermédiaires (N) ont été décrits dans la littérature et en particulier dans la demande  
25 PCT 95/05427.

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, et notamment à titre de produits industriels nouveaux destinés à la préparation des produits de formule I ou II, les produits de formules I' et M telles que décrites ci-dessus.

Certains composés de l'invention peuvent être préparés sous la forme de sels  
30 pharmaceutiquement acceptables selon les méthodes usuelles. Des sels acceptables comprennent, à titre d'exemple et de façon non limitative, des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, salicylate, oxalate et



stéarate. Entrent également dans le champ d'application de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

- 5 Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que les composés de la présente invention ont une activité inhibitrice de la topoisomérase I et/ou II et une activité anti-tumorale. L'état de la technique suggère que les composés de l'invention présentent une activité anti-parasitique et/ou anti-virale. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans
- 10 différentes applications thérapeutiques.

Les composés peuvent inhiber la topoisomérase, par exemple de type I et/ou II, chez un patient, par exemple un mammifère tel que l'homme, par administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou de formule (II).

- Les composés de l'invention possèdent également une activité anti-tumorale. Ils peuvent
- 15 être utilisés pour le traitement des tumeurs, par exemple des tumeurs exprimant une topoisomérase, chez un patient par administration à ce dernier d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou de formule (II). Des exemples de tumeurs ou de cancers comprennent les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du
- 20 poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du corpus endométrium, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les myélomes multiples et autres.

- 25 Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des infections parasitiques par l'inhibition des hémoflagellates (par exemple dans la trypanosomie ou les infections leishmania) ou par inhibition de la plasmodie (comme par exemple dans la malaria), mais aussi le traitement des infections ou maladies virales.

- Ces propriétés rendent les produits de formule I et II aptes à une utilisation
- 30 pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I et II telles que définies ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de

formule I et II, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable suivant le mode  
5 d'administration choisie (par exemple orale, intraveineuse, intrapéritonéales, intramusculaires, trans-dermique ou sous-cutanée). La composition pharmaceutique (par exemple thérapeutique) peut être sous forme solide, liquide, de liposome ou de micelles lipidiques.

10 La composition pharmaceutique peut être sous forme solide comme, par exemple, les poudres, pilules, granules, comprimés, liposomes, gélules ou suppositoires. La pilule, le comprimé ou la gélule peuvent être revêtus d'une substance capable de protéger la composition de l'action de l'acide gastrique ou des enzymes dans l'estomac du sujet pendant une période de temps suffisante pour permettre à cette composition de passer non  
15 digérée dans l'intestin grêle de ce dernier. Le composé peut aussi être administré localement, par exemple à l'emplacement même de la tumeur. Le composé peut aussi être administré selon le processus de la libération prolongée (par exemple une composition à libération prolongée ou une pompe d'infusion). Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le carbonate de  
20 magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire. Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent donc également se présenter sous forme liquide comme, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou une formulation à libération prolongée. Les supports  
25 liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols tel que le polyéthylène glycol, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule I et II telles que définies ci-dessus, pour la préparation de médicaments destinés à inhiber la  
30 topoisomérase, et plus particulièrement la topoisomérase de type I ou de type II, de médicaments destinés à traiter les tumeurs, de médicaments destinés à traiter les infections parasitaires, ainsi que de médicaments destinés traiter des infections ou maladies virales.

La dose d'un composé selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le  
5 médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un  
10 spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnés ici sont incorporés par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

## 15 PARTIE EXPÉRIMENTALE :

**Exemple 1 :**  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11H)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de  
*tert*-butyle

1.a. 4-éthyl-3,4-dihydroxy-1H-pyrano [3',4':6.7] indolizino [1,2-*b*]  
20 quinoléine-14 (4H,12H)-one

On ajoute par portions du borohydrure de sodium (14 g, 370 mmol) à une suspension de (*S*)-(+)-camptothécine (14 g, 40 mmol, que l'on peut obtenir de différentes sources commerciales telles que Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)), dans le méthanol (750 ml) et on chauffe doucement le mélange résultant jusqu'à 55° C afin d'obtenir une  
25 solution limpide que l'on agite ensuite pendant 16 heures à la température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, le résidu est repris dans l'eau (250 ml), neutralisé par addition d'acide acétique (21 ml) et laissé au repos 2 heures à 4° C. La suspension résultante est filtrée et lavée successivement avec de l'eau froide, de l'acétone et du diéthyl éther, ce qui permet d'obtenir après séchage sous pression réduite  
30 le composé recherché sous forme d'un solide blanc, p.f. 280° C.

**1. b. 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one**

On ajoute goutte à goutte une solution de métapériodate de sodium (14 g, 65 mmol) dans l'eau (140 ml) à une suspension de 4-éthyl-3,4-dihydroxy-1*H*-pyrano [3', 4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-14 (4*H*,12*H*)-one (13,4 g, 38 mmol) dans de l'acide acétique glacial (720 ml) et on agite la solution résultante pendant une heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un mélange glace/eau (650 ml) et la suspension résultante est agitée pendant une demi-heure puis filtrée et lavée successivement avec de l'eau, de l'alcool isopropylique et du étherdiéthylique, ce qui permet d'obtenir, après séchage sous pression réduite, le composé recherché (11,5 g) sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. > 200° C (d).

**1. c.  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle**

Une suspension de zinc (6,5 g, 100 mmol) agitée avec un agitateur magnétique dans du diéthyléther anhydre (50 ml) sous argon, est activée, par addition goutte à goutte de chlorotriméthylsilane (0,75 ml, 5,7 mmol). On agite encore 15 minutes à température ambiante puis on chauffe à reflux. Le bain de chauffage est ensuite enlevé et du bromoacétate de *tert*-butyle (15 ml, 100 mmol) est ajouté goutte à goutte à une vitesse assurant le maintien au reflux. Le chauffage externe est remis et poursuivi pendant encore une heure. La solution étherée résultante du réactif de Reformatsky est laissée à refroidir jusqu'à la température ambiante puis transférée au moyen d'une canule dans une suspension de 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one (1,6 g, 4,7 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (40 ml) sous argon. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant une heure, puis laissé à refroidir jusqu'à la température ambiante, et la réaction est arrêtée par ajout de chlorure d'ammonium saturé (100 ml) et on extrait avec du chloroforme (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques combinés sont séchés sur sulfate de sodium, évaporés, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (1-2 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), ce qui permet d'obtenir 0,64 g du composé recherché (31 %) sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 146-149° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0,93 (t, 3H) ; 1,37 (s, 9H) ; 1,99 (m, 2H) ; 2,97 (dd, 2H) ; 3,5 (se, 1H) ; 5,10 (s, 2H) ; 5,24 (s, 2H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,59 (t, 1H) ; 7,83 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ; 8,34 (s, 1H).

RMN- $C^{13}$  ( $CDCl_3$ ) : 8.18 ; 27.90 ; 34.59 ; 45.34 ; 49.91 ; 58.55 ; 77.39 ; 82.42 ;  
100.52 ; 127.67 ; 127.97 ; 128.10 ; 128.64 ; 129.44 ; 129.79 ; 130.42 ; 130.99 ;  
142.86 ; 148.69 ; 152.75 ; 155.16 ; 162.38 ; 172.24.  
IR (KBr) : 764 ; 1016 ; 1157 ; 1580 ; 1651 ; 1726.

**Exemple 2 :**  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle

On chauffe à reflux sous argon une suspension de zinc (500 mg, 7,64 mmol) et de la 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one (400 mg, 1,15 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 ml) contenant 10 mg  
5 d'hydroquinone. Le bain de chauffage est enlevé et la réaction exothermique est initiée par l'addition d'une goutte de bromoacétate d'éthyle et d'un petit cristal d'iode. Le reflux est maintenu par addition goutte à goutte de bromoacétate d'éthyle (500  $\mu$ l, 4,48 mmol) puis le mélange réactionnel est encore chauffé à reflux pendant une heure. Après  
10 refroidissement à la température ambiante, la réaction est arrêtée par ajout de chlorure d'ammonium saturé (10 ml) et du méthanol (30 ml). Le mélange résultant est agité 5 minutes puis filtré et évaporé. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane (30 ml), lavé avec de l'eau et séché sur sulfate de sodium. On procède ensuite à l'élimination du solvant et à une purification par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH  
15 98/2), ce qui donne 230 mg (49 %) du composé recherché sous forme d'un solide jaune, p.f. 157-161° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0.93 (t, 3H) ; 1.20 (t, 3H) ; 2.02 (m, 2H) ; 3.07 (dd, 2H) ; 4.11 (q, 2H) ; 4.9 (se, 1H) ; 5.08 (s, 2H) ; 5.23 (s, 2H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.62 (t, 1H) ; 7.80 (t, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 8.22 (d, 1H) ; 8.36 (s, 1H).

20 RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) : 8.09 ; 14.01 ; 34.67 ; 44.85 ; 49.94 ; 58.31 ; 61.09 ; 77.21 ; 100.78 ; 127.78 ; 127.96 ; 128.11 ; 128.72 ; 129.16 ; 129.65 ; 130.60 ; 131.32 ; 142.76 ; 148.28 ; 152.55 ; 155.09 ; 162.22 ; 172.59.

IR (KBr) : 766 ; 1009 ; 1184 ; 1582 ; 1647 ; 1750.

**Exemple 3 :** 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

Du  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl) propionate de *tert*-butyle (1,45 g, 3,32 mmol) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (25 ml) et traité avec une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans le dichlorométhane (100 ml). Le mélange résultant est maintenu à  
30 -20° C pendant 16 heures. Le précipité est filtré, lavé avec du méthanol et séché sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir 662 mg (55 %) du composé recherché sous forme d'un solide jaune, p.f. > 300° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.90 (t, 3H) ; 1.20 (q, 2H) ; 3.27 (dd, 2H) ; 5.29 (s, 2H) ; 5.49 (dd, 2H) ; 7.42 (s, 1H) ; 7.73 (t, 1H) ; 7.90 (t, 1H) ; 8.16 (t, 2H) ; 8.71 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.45 ; 36.48 ; 42.54 ; 50.68 ; 61.44 ; 73.34 ; 99.78 ; 122.71 ;  
5 127.83 ; 128.15 ; 128.75 ; 129.08 ; 130.07 ; 130.61 ; 131.81 ; 144.66 ; 148.04 ; 152.80 ; 155.91 ; 159.26 ; 172.08.

IR (KBr) : 761 ; 1127 ; 1204 ; 1285 ; 1580 ; 1653 ; 1757.

**Exemple 4 : Acide  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11H)-indolizino-[1,2-b] quinoléine-7-yl)-propionique**

10 On ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (0,1N, 30 ml) à la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6.7]-indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (500 mg, 1,38 mmol) et la suspension résultante est agitée à la température ambiante pendant 16 heures, ce qui donne une solution presque limpide qui est filtrée. Le filtrat est acidifié à pH 3,5 avec de l'acide chlorhydrique 1N, et le précipité  
15 jaune est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau et de l'acétone puis séché sous pression réduite. On obtient 415 mg (79 %) du composé recherché sous forme de monohydrate, p.f. 165-167° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.82 (t, 3H) ; 2.10 (m, 2H) ; 2.83 (d, 2H) ; 3.12 (d, 2H) ; 3.25 (se, 1H) ; 4.81 (s, 2H) ; 5.26 (s, 2H) ; 5.76 (se, 1H) ; 7.38 (s, 1H) ;  
20 7.71 (t, 1H) ; 7.84 (t, 1H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.18 (d, 1H) ; 8.34 (s, 1H) ; 12.15 (se, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.16 ; 34.80 ; 46.71 ; 50.36 ; 55.73 ; 76.53 ; 100.17 ; 127.50 ; 128.00 ; 128.26 ; 128.69 ; 129.06 ; 130.01 ; 130.45 ; 131.63 ; 142.57 ; 148.09 ; 153.19 ; 156.07 ; 161.22 ; 172.27.

25 IR (KBr) : 1020 ; 1188 ; 1413 ; 1586 ; 1651 ; 1694.

**Exemple 5 :  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11H)-indolizino-[1,2-b] quinoléine-7-yl)-propionate de méthyle**

De la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6.7]-indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (180 mg, 0,5 mmol), en suspension dans le méthanol (50 ml) est traitée avec du chlorure d'hydrogène sec 6N dans le méthanol (0,5 ml) et maintenue au reflux jusqu'à dissolution complète (4 heures). Les composés volatils sont  
30 évaporés et le résidu est dissous dans du dichlorométhane (50 ml), lavé avec de l'hydroxyde de sodium dilué (0,05 N, 15 ml) et de la saumure (15 ml). La fraction

organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le solide résiduel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (MeOH à 3 % / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) et le produit purifié est repris dans du diéthyl éther, filtré et séché, ce qui donne 120 mg (58 %) du composé recherché sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 163-166° C.

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0,93 (t, 3H) ; 2,2 (m, 2H) ; 3,05 (dd, 2H) ; 3,49 (s, 3H) ; 3,62 (s, 3H) ; 4,93 (s, 2H) ; 5,22 (d, 2H) ; 5,52 (s, 1H) ; 7,21 (s, 1H) ; 7,62 (t, 1H) ; 7,81 (t, 1H) ; 7,91 (d, 1H) ; 8,22 (d, 1H) ; 8,36 (s, 1H).  
RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) : 7,74 ; 35,54 ; 46,82 ; 50,15 ; 51,67 ; 58,10 ; 65,33 ; 78,03 ; 100,17 ; 125,57 ; 127,70 ; 128,04 ; 128,10 ; 128,35 ; 129,53 ; 130,39 ; 130,94 ;  
10 143,87 ; 148,75 ; 152,94 ; 157,83 ; 161,74 ; 171,35.  
IR (KBr) : 1207 ; 1595 ; 2655 ; 1709.

**Exemple 6 :  $\beta$ -éthyl- $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle**

- 15 On ajoute, sous argon, goutte à goutte, à une suspension de zinc (1,25 g, 17,2 mmol) dans du THF anhydre au reflux (40 ml) à peu près la moitié d'une quantité totale de bromodifluoroacétate d'éthyle (1,8 ml, 14 mmol), de la 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one (2,0 g, 5,75 mmol, telle qu'obtenue dans l'exemple 1.b.) en suspension dans du THF anhydre (10 ml), puis la  
20 partie restante de bromodifluoroacétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est maintenu au reflux pendant encore une demi-heure. Après refroidissement à la température ambiante, la réaction est arrêtée par ajout de chlorure d'ammonium aqueux saturé (20 ml) et le mélange réactionnel extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 ml). Les extraits organiques combinés sont séchés et concentrés. Le résidu est repris dans du diéthyl éther  
25 (10 ml), filtré et purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH:98/2), ce qui donne 664 mg (26 %) de produit sous forme d'un solide jaune, p.f. 208-209° C.

- RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0,91 (t, 3H) ; 1,38 (t, 3H) ; 2,32 (m, 2H) ; 4,8 (se, 1H) ; 4,38 (q, 2H) ; 5,09 (d, 2H) ; 5,13 (dd, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,79 (d, 1H) ; 8,08 (d, 1H) ; 8,22 (s, 1H)  
30 RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) : 6,97 ; 13,93 ; 28,63 ; 50,18 ; 56,27 ; 63,15 ; 77,20 ; 81,96 (t) ; 101,27 ; 116,40 (t) ; 127,67 ; 127,77 ; 127,97 ; 128,31 ; 129,26 ; 130,33 ; 130,94 ; 131,23 ; 143,16 ; 148,34 ; 150,20 ; 151,91 ; 161,21 ; 163,21 (t).



IR (KBr) : 1124 ; 1308 ; 1591 ; 1647 ; 1748.

**Exemple 7 :  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle**

Une suspension de zinc (1.25 g, 19.1 mmol), de la 8-méthyl-7-propionylindolizino  
5 [1,2-*b*]quinoléine-9-(11*H*)-one (500 mg, 1.43 mmol, telle qu'obtenue par Kingsbury, W. D., Tetrahedron Lett. 29:6847 (1988)) et de l'acétate d'argent (250 mg, 1.50 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 ml) sont agités à la température ambiante sous atmosphère d'argon. Au bout de 10 minutes, le mélange réactionnel est activé par addition, goutte à goutte, d'une solution molaire de chlorodiéthylaluminium (10 ml,  
10 10 mmol), puis du bromoacétate d'éthyle (1.25 ml, 11.3 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange résultant est laissé à réagir pendant encore 5 heures. La réaction est arrêtée par addition successive d'alcool éthylique (10 ml) et d'une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (10 ml). Le mélange résultant est agité encore une heure, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du  
15 dichlorométhane (30 ml), lavé avec de l'eau, séché, concentré et purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH:98/2), ce qui donne 93 mg (15 %) de produit souhaité sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 185-188° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0.91 (t, 3H) ; 1.17 (t, 3H) ; 1.99 (m, 2H) ; 2.49 (s, 3H) ;  
3.10 (dd, 2H) ; 4.11 (q, 2H) ; 4.6 (se, 1H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.65 (t, 1H) ;  
20 7.67 (s, 1H) ; 7.80 (t, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 8.22 (d, 1H) ; 8.34 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) : 8.02 ; 13.99 ; 14.72 ; 33.14 ; 43.97 ; 50.02 ; 61.0 ; 76.54 ;  
101.90 ; 127.65 ; 127.84 ; 128.08 ; 128.81 ; 128.88 ; 130.74 ; 131.59 ; 131.65 ;  
140.33 ; 147.64 ; 152.96 ; 153.61 ; 162.11 ; 172.91.

IR (KBr) : 762 ; 1192 ; 1576 ; 1653 ; 1740.

25 **Exemple 8 :  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle**

On ajoute goutte à goutte de l'anhydride acétique (70  $\mu$ l, 0.7 mmol) à une solution de  
 $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-  
30 7-yl)-propionate de *tert*-butyle (200 mg, 0.46 mmol) et de triéthylamine (140  $\mu$ l, 1 mmol) dans du dichlorométhane (5 ml) et le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 21 heures. Les composants volatils sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice

(1-2 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), ce qui donne 152 mg de composé recherché sous forme d'un solide jaune, p.f. 195-196° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 0,88 (t, 3H) ; 1,32 (s, 9H) ; 1,93 (m, 2H) ; 2,07 (s, 3H) ; 2,97 (dd, 2H) ; 4,8 (se, 1H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,59 (dd, 2H) ; 7,39 (s, 1H) ;  
5 7,63 (t, 1H) ; 7,80 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,23 (d, 1H) ; 8,34 (s, 1H).  
RMN-C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) : 8,02 ; 21,06 ; 27,91 ; 35,05 ; 45,58 ; 50,16 ; 59,23 ; 77,52 ;  
82,26 ; 100,59 ; 124,21 ; 127,91 ; 128,10 ; 128,14 ; 128,97 ; 129,18 ; 130,68 ;  
131,46 ; 142,85 ; 148,29 ; 152,43 ; 158,49 ; 161,83 ; 171,13 ; 171,90.

**Exemple 9 :** 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino  
10 [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-  
dione

Ce composé est préparé d'une manière analogue à l'exemple 1, excepté que dans l'étape 1.a., la 7-éthyl camptothécine (Sawada et ses collaborateurs, Chem. Pharm. Bull. 39:2574 (1991)) est utilisée à la place de la camptothécine. On obtient le composé  
15 recherché sous la forme d'un solide jaune vif, p.f. > 270° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,92 (t, 3H) ; 1,39 (t, 3H) ; 1,93 (q, 2H) ; 3,08 (d, 2H) ; 3,25 (q, 2H) ; 3,51 (d, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 5,52 (dd, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,76 (t, 1H) ; 7,89 (t, 1H) ; 8,18 (d, 1H) ; 8,32 (d, 1H).  
RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,46 ; 14,15 ; 22,42 ; 36,50 ; 42,54 ; 49,95 ; 61,45 ; 73,35 ;  
20 99,68 ; 122,61 ; 124,27 ; 126,76 ; 127,70 ; 128,27 ; 129,92 ; 130,18 ; 145,17 ;  
145,82 ; 148,57 ; 152,15 ; 155,89 ; 159,26 ; 172,08.

**Exemple 10 :** Acide β-éthyl-γ-(12-éthyl-8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-  
indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-β-hydroxy-propionique

Ce composé est préparé d'une manière analogue à l'exemple 4, excepté que la  
25 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione est utilisée à la place de la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione. Elle se présente sous la forme d'un solide d'un blanc légèrement sale, p.f. 238-239° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,82 (t, 3H) ; 1,35 (t, 3H) ; 2,01 (m, 2H) ; 2,85 (d, 2H) ;  
30 3,18 (d, 2H) ; 3,22 (q, 2H) ; 4,81 (s, 2H) ; 5,00 (se, 1H) ; 5,24 (s, 2H) ;

5.78 (se, 1H) ; 7.38 (s, 1H) ; 7.77 (t, 1H) ; 7.86 (t, 1H) ; 8.18 (d, 1H) ; 8.28 (d, 1H) ; 12.10 (se, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.12 ; 14.15 ; 22.41 ; 34.78 ; 46.74 ; 49.65 ; 55.71 ; 76.51 ; 100.04 ; 124.22 ; 126.63 ; 127.48 ; 128.12 ; 128.21 ; 129.94 ; 130.02 ; 143.10 ;  
5 145.59 ; 148.69 ; 152.62 ; 156.03 ; 161.22 ; 172.22.

**Exemple 11 : 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-10H,12H-[1,4]  
dioxino [2,3-g] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b]  
quinoléine-10,13 (15H)-dione**

**11.a. 2-éthyl-2-(2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (F)**

10 On distille de l'eau de manière azéotropique (une nuit entière) avec un appareil Dean Stark à partir d'un mélange de 2-chloro-4-propionylpyridine (10 g, 59 mmol) obtenue comme dans Lamattina, J.L. *J. Hétérocyclic Chem.* 20, p. 553 (1983)), d'éthylène glycol (20 ml) et d'acide *p*-toluènesulfonique (250 mg) dans le toluène (150 ml). Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite, l'acide est neutralisé avec du bicarbonate de  
15 sodium aqueux saturé (100 ml) et le produit est extrait à l'éther. Les extraits étherés combinés sont lavés avec de la saumure, séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne 13,3 g (96 %) de produit brut protégé par le groupe carbonyle qui est porté au reflux avec 3 équivalents de méthoxyde de sodium dans l'acétonitrile jusqu'à la fin de la réaction (contrôle par chromatographie sur couche mince : SiO<sub>2</sub>, oxyde de *tert*-butyle  
20 méthyle / hexane (TBMO/HX) 50/50). La solution d'acétonitrile est ensuite filtrée et évaporée. Le résidu est repris dans l'éther, lavé avec de l'eau et de la saumure, séché sur sulfate de sodium et évaporé, ce qui donne une huile marron qui est distillée (70-75° C, 0,04 mbar) ; on récupère 10,7 g (rendement global 81 %) de produit (F) sous forme d'une huile limpide.

25 **11.b. 2-éthyl-2-(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (G)**

On ajoute goutte à goutte au moyen d'une canule du *tert*-butyllithium (1,7 M dans le pentane, 100 ml, 170 mmol) à une solution de bromomésitylène (13 ml, 85 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (300 ml) à -78° C et sous argon. Le précipité blanc  
30 résultant est agité à -78° C pendant une heure puis du 2-éthyl-2-(2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (10 g, 44,8 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité 15 minutes à -78° C, une heure à 0° C et une heure à la température ambiante. Après un nouveau refroidissement à -78° C, de la N,N-diméthylformamide anhydre (100 mmol)

est ajoutée et le mélange réactionnel est laissé se réchauffer jusqu'à la température ambiante puis est agité pendant 16 heures, après quoi une analyse par chromatographie sur couche mince (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX:50/50) fait apparaître la consommation complète du produit de départ. La réaction est arrêtée avec du chlorure d'ammonium saturé et le  
5 mélange réactionnel extrait avec du diéthyl éther (200 ml, 50 ml, 50 ml). Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 0/100 à 5/95 pour éluer les dérivés métylène puis 20/80 à 50/50 pour éluer le produit) pour obtenir l'aldéhyde intermédiaire (7 g). L'aldéhyde est dissous dans le méthanol (100 ml) et traité avec du  
10 borohydrure de sodium (5 g, 132 mmol) et le mélange résultant est agité jusqu'à consommation complète de l'aldéhyde intermédiaire (environ 1 heure) avec contrôle analytique par chromatographie sur couche mince. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu est repris dans l'éther, lavé avec de l'eau et de la saumure, séché, et le solvant est évaporé. La chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 10/90 à 50/50) du résidu  
15 donne 7 g (rendement global 62 %) de produit (G) sous forme d'une huile jaune.

**11.c. 2-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-2-éthyl-  
1,3-dioxolane (H)**

On ajoute goutte à goutte une solution de 2-éthyl-2-(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (7 g, 30 mmol) et de chlorure de benzyle (5 ml, 45 mmol)  
20 dans du tétrahydrofurane anhydre (50 ml) à une suspension d'hydruide de sodium (80 % dans l'huile minérale, 1.85 g, 61 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 ml) et on maintient au reflux le mélange réactionnel pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est ensuite laissé à refroidir jusqu'à la température ambiante, la réaction est arrêtée avec de l'eau (50 ml) et le mélange réactionnel concentré sous pression réduite. Le résidu est  
25 dissous dans du diéthyl éther (150 ml) et lavé avec de l'eau et de la saumure, séché et évaporé. Une purification par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 5/95 à 20/80) donne le produit protégé par le benzyle (H), 9 g, (87 %) sous forme d'une huile limpide.

**11.d. 1-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-propane-1-one (I')**

30 On traite du 2-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-2-éthyl-1,3-dioxolane (9 g, 27 mmol) avec de l'acide trifluoracétique (10 ml) et de l'eau (5 ml) à une température de bain de 120° C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et les traces résiduelles d'acides sont neutralisées par l'addition de bicarbonate de

sodium aqueux saturé. L'extraction avec de l'éther suivie d'une chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 10/90) donne 5,5 g (70 %) de produit (I).

**11.e.  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)  
propionate de *tert*-butyle (J)**

- 5 On ajoute goutte à goutte du bromoacétate de *tert*-butyle (13 ml, 80 mmol) à une suspension de zinc (5,3 g, 80 mmol activée par traitement avec HCl 6 N en 10 secondes, puis lavée successivement avec de l'eau jusqu'à pH neutre, de l'acétone et du diéthyl éther) dans le tétrahydrofurane anhydre (60 ml) au reflux. Le milieu réactionnel est maintenu au reflux pendant encore 10 minutes après que l'addition soit terminée. Ensuite, on ajoute une solution de 1-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-propane-1-one (5,8 g, 20 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (20 ml) et on agite le mélange réactionnel sous reflux pendant une heure supplémentaire. La réaction est arrêtée à 0° C avec du chlorure d'ammonium aqueux saturé (100 ml) et le mélange réactionnel extrait avec du diéthyl éther. Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, TBMO/HX: 5/95 à 10/90) pour obtenir l'ester de *tert*-butyle (J) (7 g, 95 %) sous forme d'une huile limpide.

**11.f.  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)  
propionate de *tert*-butyle (K)**

- 20 On hydrogénolyse du  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (1 g, 2,5 mmol) à la pression atmosphérique et à la température ambiante en utilisant 5 % de palladium sur charbon comme catalyseur (50 mg) et de l'éthanol absolu comme solvant (10 ml). Une fois la réaction terminée (6 heures), le catalyseur est séparé par filtration et le solvant est évaporé, ce qui laisse 0,7 g (90 %) de produit (K) d'une pureté suffisante pour une utilisation synthétique ultérieure.

**11.g. 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-9-méthoxy-oxepino [3,4-c]  
pyridine-3 (4H)-one (L)**

- Du  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (8,8 g, 28 mmol) est traité avec de l'acide trifluoracétique (30 ml) pendant 3 heures à la température ambiante. Les composants volatils sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 100/0 à 98/2), ce qui

donne une huile limpide qui, après traitement avec du toluène, donne 5.9 g de produit (L) (89 %) sous forme de cristaux blancs, p.f. 97-98° C.

**11.h. 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine  
3,9(4H,8H)-dione (M)**

- 5 On chauffe au reflux pendant 9 heures dans de l'acide chlorhydrique 1 N (20 ml) de la 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-9-méthoxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3 (4H)-one (0,5 g, 2.1 mmol). Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est encore séché par addition et évaporation du toluène, par deux fois, puis laissé une nuit entière sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore. L'huile résultante
- 10 est dissoute dans l'acétonitrile anhydre (5 ml) et agitée sous argon pendant 24 heures. Le précipité est filtré et séché, ce qui donne 0.23 g (49 %) d'un solide blanc (M), p.f. 118-119° C.

**11.i. 6,7-éthylènedioxy-2-iodo-3-quinoléine-méthanol (N)**

- Les procédures décrites par Meth-Cohn et ses collaborateurs, J. Chem. Soc. Perkin
- 15 Trans. I, p. 1520 (1981); Meth -Cohn, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, p. 2509 (1981); et Nakasimhan et ses collaborateurs, J. Am. Chem. Soc. 112, p. 4431 (1990), sont employées. De la 3,4-éthylènedioxyacétanilide (22 g, 113 mmol) est ajoutée au réactif de Vilsmeier obtenu par addition goutte à goutte d'oxychlorure de phosphoryle (71 ml, 0.77 mol) à de la diméthylformamide anhydre (23 ml, 0.28 mol), refroidie
- 20 avec un bain eau / glace et agitée pendant encore 0.5 heure sous atmosphère d'argon. Le mélange résultant est chauffé à 75° C pendant 16 heures. Après refroidissement à la température ambiante, le mélange réactionnel est ajouté à un mélange de glace et d'eau (300 ml) et extrait avec du dichlorométhane (5 x 200 ml). Les extraits organiques combinés sont séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés. Le résidu solide est mis
- 25 en suspension dans du dichlorométhane (20 ml), filtré et séché sous pression réduite, ce qui donne 10 g (35 %) de 2-chloro-6,7-éthylènedioxyquinoléine-3-carbaldéhyde sous forme d'un solide jaune, p.f. 222-224° C. Cet intermédiaire est traité avec de l'iodure de sodium (30 g, 0.2 mol) et de l'acide chlorhydrique concentré (1.5 ml) dans de l'acétonitrile au reflux (150 ml) pendant 24 heures. Après refroidissement à la
- 30 température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est repris dans du tétrahydrofurane aqueux à 50 % (200 ml), filtré, lavé avec du tétrahydrofurane et séché sous pression réduite, ce qui donne 12 g de 6,7-éthylènedioxy-2-iodoquinoléine-3-carbaldéhyde sous forme d'un solide jaune,

p.f. 155-157° C. L'intermédiaire ci-dessus est traité avec du borohydrure de sodium (2 g, 52 mmol) dans le méthanol (200 ml) à la température ambiante pendant 0.5 heure. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau et filtré. Le solide résultant est séché sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore, ce qui donne 11 g de (6,7-éthylènedioxy-2-iodoquinoléine-3-yl)-méthanol sous forme d'un solide jaune, p.f. 178-180° C.

**11.j. 5-éthyl-8-(6,7-éthylènedioxy-2-iodo-3-quinoléinéméthyl)-  
1,5-dihydro-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine 3,9(4H,8H)-  
dione (O)**

On ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes de l'azodicarboxylate de diéthyle (570 µl, 3.6 mmol) à une solution de 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine 3,9(4H,8H)-dione (400 mg, 1.79 mmol), du composé obtenu à l'étape précédente 11.i. (770 mg, 2.23 mmol) et de triphénylphosphine (934 mg, 3.58 mmol) dans un mélange THF/DMSO anhydre (8/1 v/v, 45 ml) et on agite le mélange résultant sous argon à la température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est dissous dans du chloroforme (100 ml). La solution résultante est lavée avec de la saumure (4 x 50 ml), séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 99/1 à 98/2), ce qui donne 650 mg (66 %) du produit (O) sous forme d'un solide blanc, p.f. 165-167° C.

**11.k. 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-10H,12H-[1,4] dioxino  
[2,3-g] oxepino [3'.4':6.7] indolizino [1,2-b] quinoléine-10,13  
(15H)-dione**

De la 5-éthyl-8-(6,7-éthylènedioxy-2-iodoquinoléine-3-yl)méthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-(1H,3H)oxepino [3,4-c] pyridine-3-dione (600 mg, 1.1 mmol), du bromure de tétrabutyl-ammonium (352 mg, 1.1 mmol), de l'acétate de sodium (359 mg, 4.4 mmol) et de l'acétate de palladium II (98 mg, 0.43 mmol) sont dissous dans de l'acétonitrile anhydre (40 ml) et chauffés à 90° C sous argon pendant 16 heures. Après refroidissement à la température ambiante, un précipité blanc est séparé de la solution rougeâtre. Ce précipité est filtré et séché sous pression réduite. Le produit brut est mis en suspension dans l'eau, filtré et séché sous pression réduite sur du pentoxyde de phosphore, ce qui donne 250 mg du composé recherché sous forme d'un solide jaune clair, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,91 (t, 3H) ; 1,87 (m, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,51 (d, 1H) ; 4,45 (s, 4H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,47 (dd, 2H) ; 6,02 (se, 1H) ; 7,33 (s, 1H) ; 7,54 (s, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 8,43 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,43 ; 36,47 ; 42,54 ; 50,52 ; 61,43 ; 64,43 (2C) ; 73,31 ;  
5 99,07 ; 112,27 ; 113,14 ; 122,00 ; 124,24 ; 128,18 ; 129,74 ; 144,59 ; 145,01 ; 145,33 ; 147,63 ; 150,88 ; 155,88 ; 159,23 ; 172,07.

**Exemple 12 : 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino  
[3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15 (4H,13H)-  
dione**

10 **12.a. (6-benzyloxy-2-iodo-3-quinoléine)-méthanol**

Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle indiquée dans l'étape 11.i. de l'exemple 11, mais en utilisant de la 4-benzyloxyacétanilide à la place de la 3,4-éthylènedioxyacétanilide. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice et l'utilisation de dichlorométhane comme éluant sont nécessaires pour isoler  
15 (rendement 8 %) à une pureté suffisante, l'intermédiaire 6-benzyloxy-2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde, p.f. 180-182° C. Ensuite, l'échange d'halogène donne le 6-benzyloxy-2-iodoquinoléine-3-carbaldéhyde, p.f. 155-157° C et une réduction subséquente au borohydrure de sodium donne le (6-benzyloxy-2-iodoquinoléine-3-yl)-méthanol, p.f. 147-149° C.

20 **12.b. 8-(6-benzyloxy-2-iodo-3-quinoléinéméthyl)-1,5-dihydroxy-  
5-éthyl-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3,9(4H, 8H)-dione**

Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle indiquée dans l'étape 11.j. de l'exemple 11, mais en utilisant du (6-benzyloxy-2-iodoquinoléine-3-yl)-méthanol à la place du (6,7-éthylènedioxy-2-iodoquinoléine-3-yl)-méthanol. Ce composé se présente  
25 sous la forme d'un solide blanc, p.f. 197-199° C.

**12.c. 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino  
[3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione**

Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle indiquée dans l'étape 11.k. de l'exemple 11, mais en utilisant la 8-(6-benzyloxy-2-iodo-3-quinoléinéméthyl)-1,5-  
30 dihydroxy-5-éthyl-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3,9(4H, 8H)-dione à la place de la 5-éthyl-8-(6,7-éthylènedioxy-2-iodoquinoléine-3-yl)méthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-



(1*H*, 3*H*)oxepino [3,4-*c*] pyridine-3-dione. Le composé recherché se présente sous forme d'un solide jaune clair, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.90 (t, 3H) ; 1.85 (m, 2H) ; 3.08 (d, 1H) ; 3.50 (d, 1H) ; 5.25 (s, 2H) ; 5.30 (s, 2H) ; 5.50 (dd, 2H) ; 6.05 (s, 1H) ; 7.30-7.70 (m, 8H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.43 ; 36.48 ; 38.28 ; 50.65 ; 61.42 ; 70.00 ; 73.32 ; 99.05 ; 107.71 ; 122.05 ; 123.42 ; 128.18 ; 128.26 ; 128.70 ; 129.40 ; 130.19 ; 130.48 ; 130.63 ; 136.65 ; 144.18 ; 144.90 ; 150.53 ; 155.91 ; 157.31 ; 159.24 ; 172.06.

**Exemple 13 : Acide  $\gamma$ -(12-benzyloxy-8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-7-yl)- $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy-propionique (E)**

Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle expliquée dans l'exemple 4, mais en utilisant la 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione à la place de la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione. Elle se présente sous forme d'un solide jaune, p.f. 171-173° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.80 (t, 3H) ; 2.00 (m, 2H) ; 2.85 (d, 1H) ; 3.15 (d, 1H) ; 4.80 (s, 2H) ; 5.25 (s, 2H) ; 5.30 (s, 2H) ; 5.75 (se, 1H) ; 7.30 (s, 1H) ; 7.35-7.70 (m, 7H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.11 ; 34.75 ; 46.68 ; 50.35 ; 55.70 ; 69.97 ; 76.51 ; 99.45 ; 107.78 ; 123.28 ; 127.64 ; 128.18 (2C) ; 128.26 ; 128.70 (2C) ; 129.33 ; 130.17 ; 130.47 ; 130.57 ; 136.69 ; 142.79 ; 144.17 ; 150.93 ; 156.03 ; 157.19 ; 161.20.

**Exemple 14 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10,-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione**

La 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (370 mg, 0,79 mmol) est traitée par hydrogène à la pression atmosphérique et à température ambiante en utilisant du palladium à 10 % sur du charbon comme catalyseur (60 mg) et de l'acide trifluoroacétique comme solvant (15 ml). Une fois la réaction terminée (16 heures), du dichlorométhane (50 ml) et du méthanol (50 ml) sont ajoutés au mélange réactionnel, le catalyseur est filtré et les composants volatils sont évaporés sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir le

composé recherché brut contenant des traces d'acide trifluoroacétique. Ces traces sont éliminées par co-distillation avec du 1,4-dioxane. On obtient le produit sous forme d'un solide orange, p.f. 150° C (d), d'une pureté suffisante pour une utilisation synthétique ultérieure.

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.89 (t, 3H) ; 1.85 (q, 2H) ; 3.02 (d, 1H) ; 3.45 (d, 1H) ; 5.19 (s, 2H) ; 5.37 (d, 1H) ; 5.50 (d, 1H) ; 5.98 (se, 1H) ; 7.26 (s, 1H) ; 7.31 (s, 1H) ; 7.40 (d, 1H) ; 8.00 (d, 1H) ; 8.42 (s, 1H) ; 10.32 (s, 1H).  
RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.47 ; 36.50 ; 42.61 ; 50.57 ; 61.46 ; 73.35 ; 98.84 ; 109.02 ; 121.83 ; 123.18 ; 129.50 ; 129.85 ; 130.12 ; 130.80 ; 143.39 ; 145.10 ; 149.69 ;  
10 155.97 ; 156.82 ; 159.30 ; 172.11.

**Exemple 15 : 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-  
5,10-dihydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]  
quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione**

- 15 **15.a. 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-  
1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]quinoléine-  
3,15 (4H,13H)-dione**

Une suspension de la 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (260 mg, 0.69 mmol) dans l'acide acétique (15 ml) est traitée avec du formaldéhyde aqueux à 37 % (500 µl) et de la diméthylamine aqueuse à 40 % (500 µl) et le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est concentré jusqu'à siccité et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 100/0 à 90/10) suivie d'une cristallisation avec l'acétonitrile, ce qui donne 102 mg du composé recherché.

- 25 **15.b. chlorhydrate de 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-  
5,10-dihydroxy-1H-oxepino[3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]  
quinoléine - 3,15 (4H,13H)-dione**

On ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique dilué (1N) à une suspension de 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (102 mg) dans l'eau, jusqu'à dissolution complète. L'eau est évaporée sous pression réduite et le résidu est mis en

suspension dans l'acétonitrile (5 ml) et filtré, ce qui donne 103 mg du sel recherché, p.f. 248° C (d).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.88 (t, 3H) ; 1.85 (m, 2H) ; 2.84 (s, 6H) ; 3.08 (d, 1H) ; 3.5 (d, 1H) ; 4.73 (s, 2H) ; 5.25 (s, 2H) ; 5.47 (dd, 2H) ; 7.33 (s, 1H) ;  
5 7.38 (s, 1H) ; 7.72 (d, 1H) ; 8.19 (d, 1H) ; 8.99 (s, 1H) ; 9.92 (se, 1H) ; 11.45 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.46 ; 34.36 ; 42.44 (3C) ; 50.61 (2C) ; 61.42 ; 73.35 ; 99.19 ; 108.63 ; 122.21 ; 122.36 ; 126.86 ; 129.13 ; 130.61 ; 133.09 ; 143.53 ; 144.70 ; 149.76 ; 155.98 ; 157.17 ; 159.27 ; 172.06.

10 **Exemple 16 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3-fluoro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide jaune, p.f. > 250° C.

15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.89 (t, 3H) ; 1.85 (q, 2H) ; 3.08 (d, 1H) ; 3.49 (d, 1H) ; 4.00 (s, 3H) ; 5.25 (s, 2H) ; 5.39 (d, 1H) ; 5.51 (d, 1H) ; 6.00 (s, 1H) ; 7.32 (s, 1H) ; 7.72 (d, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.58 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.43 ; 36.48 ; 42.51 ; 50.68 ; 56.60 ; 61.42 ; 73.29 ; 99.25 ; 108.68 ; 113.52 ; 122.23 ; 126.33 ; 129.99 ; 130.30 ; 143.79 ; 144.70 ; 148.42 ;  
20 151.18 ; 153.19 ; 155.81 ; 159.20 ; 172.06.

IR (KBr) : 1259 ; 1503 ; 1602 ; 1737.

**Exemple 17 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

25 Ce composé est obtenu à partir de la 3-chloro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.85 (t, 3H) ; 1.85 (q, 2H) ; 2.55 (s, 3H) ; 3.07 (d, 1H) ; 3.45 (d, 1H) ; 5.25 (s, 2H) ; 5.39 (d, 1H) ; 5.51 (d, 1H) ; 6.05 (s, 1H) ; 7.39 (s, 1H) ; 8.10 (s, 1H) ; 8.20 (s, 1H) ; 8.60 (s, 1H).

RMN- $C^{13}$  (DMSO) : 8,43 ; 20,20 ; 36,47 ; 42,49 ; 50,67 ; 61,41 ; 73,28 ; 99,87 ; 122,82 ; 126,98 ; 127,99 ; 129,60 ; 130,53 ; 131,08 ; 135,64 ; 136,56 ; 144,39 ; 147,11 ; 153,10 ; 155,85 ; 159,18 ; 172,03.  
IR (KBr) : 1208 ; 1479 ; 1606 ; 1656 ; 1724.

5 **Exemple 18 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-difluoroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

10 RMN- $^1H$  (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 8,15 (q, 1H) ; 8,25 (q, 1H) ; 8,68 (s, 1H).  
RMN- $C^{13}$  (DMSO) : 8,41 ; 36,45 ; 42,48 ; 50,68 ; 61,40 ; 73,25 ; 99,92 ; 114,44 ; 115,42 ; 115,58 ; 122,96 ; 125,52 ; 130,56 ; 131,46 ; 144,21 ; 145,25 ; 142,36 ;  
15 153,41 ; 155,85 ; 159,15 ; 172,00.  
IR (KBr) : 1266 ; 1512 ; 1581 ; 1618 ; 1751.

**Exemple 19 : 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-9*H*,11*H*-[1,3] dioxolo [4,5-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-9,12[14*H*]-dione**

20 Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-méthylènedioxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide crème ; p.f. >250° C.

RMN- $^1H$  (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 6,30 (s, 2H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,49 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H).  
25 RMN- $C^{13}$  (DMSO) : 8,43 ; 36,49 ; 42,56 ; 50,58 ; 61,42 ; 73,31 ; 98,87 ; 102,75 ; 103,33 ; 104,92 ; 121,76 ; 125,74 ; 128,59 ; 130,33 ; 145,08 ; 146,69 ; 148,78 ; 150,19 ; 151,49 ; 155,90 ; 159,24 ; 172,08.  
IR (KBr) : 1248 ; 1459 ; 1606 ; 1731.

**Exemple 20 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

5 Ce composé est obtenu à partir de la 3-chloro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide blanc ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.85 (t, 3H) ; 1.85 (q, 2H) ; 3.07 (d, 1H) ; 3.45 (d, 1H) ; 4.01 (s, 3H) ; 5.22 (s, 2H) ; 5.39 (d, 1H) ; 5.51 (d, 1H) ; 6.02 (s, 1H) ; 7.31 (s, 1H) ; 7.68 (s, 1H) ; 8.20 (s, 1H) ; 8.55 (s, 1H).

10 RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.22 ; 36.27 ; 42.30 ; 50.48 ; 56.69 ; 61.23 ; 73.08 ; 99.16 ; 107.44 ; 122.16 ; 127.12 ; 128.12 ; 129.25 ; 130.02 ; 130.53 ; 143.29 ; 144.37 ; 151.12 ; 153.29 ; 155.71 ; 158.98 ; 171.84.

IR (KBr) : 1056 ; 1256 ; 1483 ; 1592 ; 1657 ; 1747.

**Exemple 21 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

15

Ce composé est obtenu à partir de la 4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0.85 (t, 3H) ; 1.85 (q, 2H) ; 3.07 (d, 1H) ; 3.45 (d, 1H) ; 3.95 (s, 3H) ; 5.28 (s, 2H) ; 5.40 (d, 1H) ; 5.51 (d, 1H) ; 6.00 (s, 1H) ; 7.38 (s, 1H) ; 7.51 (d, 2H) ; 8.07 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8.45 ; 36.48 ; 42.51 ; 50.64 ; 55.92 ; 61.42 ; 73.33 ; 99.01 ; 106.49 ; 122.02 ; 123.19 ; 129.59 ; 130.20 ; 130.43 ; 144.17 ; 144.94 ; 150.40 ; 155.92 ; 158.31 ; 159.26 ; 172.07.

IR (KBr) : 1251 ; 1604 ; 1655 ; 1735.

**Exemple 22 : 9,11-dichloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1.2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

25

Ce composé est obtenu à partir de la 3,5-dichloroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,41 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,08 (s, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,91 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,39 ; 36,45 ; 42,51 ; 51,03 ; 61,39 ; 73,25 ; 100,62 ;  
5 123,55 ; 124,63 ; 127,60 ; 128,08 ; 128,56 ; 132,06 ; 132,19 ; 134,53 ; 143,77 ;  
148,80 ; 154,88 ; 155,82 ; 159,13 ; 171,98.

IR (KBr) : 1064 ; 1275 ; 1586 ; 1651 ; 1743.

**Exemple 23 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

10

Ce composé est obtenu à partir de la 3-fluoro-4-méthylaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,49 (s, 3H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 5,21 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,61 (s, 1H).

15

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,40 ; 15,14 ; 36,45 ; 42,52 ; 50,60 ; 61,41 ; 73,28 ; 99,71 ; 112,00 ; 122,66 ; 125,38 ; 127,66 ; 129,59 ; 130,28 ; 144,49 ; 147,88 ; 152,88 ; 155,85 ; 159,18 ; 162,25 ; 172,02.

IR (KBr) : 1054 ; 1580 ; 1651 ; 1760.

**Exemple 24 : 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

20

Ce composé est obtenu à partir de la 4-fluoroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide blanc ; p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,30 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,80 (q, 1H) ; 7,99 (q, 1H) ; 8,23 (q, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

25

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,40 ; 36,46 ; 42,48 ; 50,66 ; 61,41 ; 73,31 ; 99,68 ; 111,83 ; 122,75 ; 128,93 ; 130,93 ; 131,22 ; 131,93 ; 144,46 ; 145,27 ; 152,60 ; 155,89 ;  
30 159,21 ; 172,04.

IR (KBr) : 1209 ; 1589 ; 1659 ; 1739.

**Exemple 25 : 10-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino  
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-  
dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 4-chloroaniline selon la méthode illustrée par les  
5 étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune. p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ;  
5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,89 (d,  
1H) ; 8,19 (d, 1H) ; 8,29 (s, 1H) ; 8,67 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,40 ; 36,46 ; 42,47 ; 50,70 ; 61,42 ; 73,31 ; 100,00 ; 122,96 ;  
10 127,31 ; 127,42 ; 128,87 ; 131,11 ; 132,12 ; 144,34 ; 146,53 ; 153,38 ; 155,88 ;  
159,20 ; 172,04.

IR (KBr) : 1069 ; 1483 ; 1606 ; 1741.

**Exemple 26 : 10-chloro-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-  
oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-  
15 3,15(4*H*,13*H*)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 4-chloro-3-fluoroaniline selon la méthode illustrée  
par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune. p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ;  
5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ;  
20 8,40 (d, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,38 ; 36,47 ; 42,58 ; 50,71 ; 61,40 ; 73,26 ; 99,99 ; 113,59 ;  
123,09 ; 124,28 ; 127,74 ; 130,64 ; 131,31 ; 144,13 ; 145,08 ; 153,57 ; 154,13 ;  
155,84 ; 156,61 ; 159,14 ; 172,00.

IR (KBr) : 1488 ; 1583 ; 1655 ; 1743.

**Exemple 27 : 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-11-morpholino  
méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-  
25 3,15 (4*H*,13*H*) - dione**

Ce composé est obtenu à partir de la morpholine selon la méthode illustrée dans l'exemple  
15.a. Solide blanc, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,53 (s, 4H) ; 3,03 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,57 (s, 4H) ; 4,02 (s, 2H) ; 5,01 (s, 2H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,0 (se, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,42 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,82 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,45 ; 3,49 ; 42,58 ; 53,04 ; 61,44 ; 66,33 ; 73,33 ; 98,81 ;  
5 113,78 ; 121,81 ; 122,74 ; 126,80 ; 129,05 ; 129,91 ; 143,72 ; 145,07 ; 149,24 ; 155,06 ; 156,92 ; 159,28 ; 172,08.

IR (KBr) : 1515 ; 1595 ; 1654 ; 1736.

**Exemple 28 : 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-  
1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-  
3,15(4H,13H)-dione**

10

**28.a. 5-fluoro-4-méthoxy-2-propionylaniline**

(Ce produit est obtenu selon Sugasawa T; Toyoda T; Adachi M; Sasakura K, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978), p4842-4852). A une solution de 3-fluoro-4-méthoxy-aniline (20 g, 142 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (200 ml), sous atmosphère  
15 d'argon et à 0° C, est ajouté goutte à goutte du trichlorure de bore (1M dans l'heptane, 156 ml, 156 mmol). La suspension rose ainsi obtenue est maintenue sous agitation 5 min puis sont ajoutés goutte à goutte du propionitrile (33 ml, 420 mmol) suivi de trichlorure d'aluminium (20,8 g, 156 mmol) par petites portions. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 h, refroidi à 0° C, hydrolysé en ajoutant avec précaution de  
20 l'acide chlorhydrique 2N (100 ml), puis porté au reflux 45 min. Après refroidissement à 0° C, on obtient un précipité qui est filtré, lavé au dichlorométhane, puis repris dans de l'eau (300 ml). La phase aqueuse est basifiée jusqu'à pH alcalin, extraite au dichlorométhane puis à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>) puis évaporée pour donner un produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne  
25 (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hpt: 1/99 à 20/80). On obtient 15,3 g d'un solide jaune.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,20 (t, 3H) ; 2,92 (q, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 6,2 (s, 2H) ; 6,40 (d, 2H) ; 7,32 (d, 2H).

IR (KBr) : 857 ; 1148 ; 1240 ; 1561 ; 1583 ; 1662.

**28.b. 4-éthyl-7-fluoro-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate  
d'éthyle**

30

A une solution de 5-fluoro-4-méthoxy-2-propionylaniline (15,3 g, 77,5 mmol) et de triéthylamine (13,9 ml, 100 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (110 ml), sous argon



et à 0° C, est ajoutée goutte à goutte une solution de chlorure d'éthylmalonyle (12,9 ml, 100 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (30 ml). On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on canule goutte à goutte et sous argon une solution d'éthylate de sodium (obtenue par 1,8 g, 78 mmol, de sodium dans 80 ml d'éthanol), puis on laisse sous agitation 12 h à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée (100 ml) et on agite deux heures, puis on filtre le précipité qui est lavé à l'eau, à l'éthanol et à l'éther. On obtient 19,4 g d'un solide blanc.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 1,25 (m, 6H) ; 2,78 (q, 2H) ; 3,92 (s, 3H) ; 4,30 (q, 2H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 11,93 (s, 1H).

10 IR (KBr) : 786 ; 1083 ; 1410 ; 1521 ; 1644 ; 1725.

**28.c. 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle**

On porte au reflux pendant 6 h une suspension de 4-éthyl-7-fluoro-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (19,4 g, 0,066 mol) dans du chlorure de phosphoryle (243 ml). On distille le chlorure de phosphoryle. On transvase le mélange réactionnel dans de l'eau glacée. On reprend au dichlorométhane pour solubiliser. On lave la phase organique à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On suspend le résidu dans de l'éther et filtre du produit de départ non converti (4 g). On évapore le filtrat et purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hpt: 5/95 à 20/80). On obtient 10,9 g d'un solide blanc.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 1,30 (t, 3H) ; 1,39 (t, 3H) ; 3,08 (q, 2H) ; 4,09 (s, 3H) ; 4,49 (q, 2H) ; 7,64 (d, 2H) ; 7,86 (d, 2H).

IR (KBr) : 865 ; 1016 ; 1082 ; 1190 ; 1224 ; 1253 ; 1272 ; 1508 ; 1571 ; 1732.

**25 28.d. 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléineméthanol**

Une solution de 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (10,8 g, 35 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (200 ml) est traitée goutte à goutte à température ambiante sous atmosphère inerte par de l'hydrure de diisobutylaluminium (1M dans du dichlorométhane, 65 ml, 65 mmol), puis chauffée à 40° C pendant 4 h. On refroidit à 0° C, on ajoute avec précaution une solution aqueuse de sel de Rochelle à 20 % (105 ml) et du dichlorométhane (200 ml) et on maintient sous agitation pendant

1 h. On décante, on lave trois fois à l'eau, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hpt: 5/95 à 50/50). On obtient 6 g d'un solide blanc.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 1,28 (t, 3H) ; 3,25 (q, 2H) ; 4,04 (s, 3H) ; 4,77 (d, 2H) ;  
5 5,27 (t, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,73 (d, 2H).

IR (KBr) : 840 ; 864 ; 1023 ; 1232 ; 1267 ; 1317 ; 1444 ; 1511 ; 1569.

**28.e. 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

10 Le 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinéméthanol est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD) : 1,07 (m, 3H) ; 1,62 (m, 3H) ; 2,27 (m, 2H) ; 3,44 (d, 1H) ; 3,54 (m, 2H) ; 3,91 (d, 1H) ; 4,25 (s, 3H) ; 5,60 (d, 1H) ; 5,74 (s, 2H) ;  
15 5,98 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,16 (m, 1H) ; 8,31 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (CF<sub>3</sub>COOD) : 9,03 ; 14,20 ; 26,68 ; 38,77 ; 43,98 ; 53,79 ; 58,27 ; 64,73 ; 77,93 ; 106,85 ; 109,24 ; 110,15 ; 128,99 ; 129,20 ; 131,61 ; 137,32 ; 141,23 ; 144,13 ; 154,79 ; 158,32 ; 160,25 ; 160,81 ; 179,30.

20 IR (KBr) : 1013 ; 1068 ; 1265 ; 1466 ; 1514 ; 1601 ; 1655 ; 1748.

**Exemple 29 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 2-acétylaniline la procédure décrite par les exemples 28.b., 28.c. et  
25 28.d. pour donner du 2-chloro-4-méthyl-3-quinoléinéméthanol. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,78 (s, 3H) ; 2,80 (d, 1H) ;  
30 3,55 (d, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,42 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,75 (t, 1H) ; 7,88 (t, 1H) ; 8,13 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H).

RMN- $C^{13}$  (DMSO) : 8,23 ; 36,26 ; 42,36 ; 62,00 ; 73,11 ; 78,65 ; 79,13 ; 79,25 ; 99,52 ; 122,36 ; 124,30 ; 127,67 ; 129,54 ; 129,55 ; 129,56 ; 140,11 ; 145,06 ; 148,07 ; 152,00 ; 155,79 ; 159,09 ; 171,89.

IR (KBr) : 1649 ; 1751 ; 3404.

5    **Exemple 30 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl piperazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

**30.a. 5-chloro-2-chloroacétyl-4-méthoxyaniline**

- 10    Ce produit est obtenu selon Sugawara T. ; Toyoda T. ; Adachi M. ; Sasakura K. , *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978), p. 4842-4852). A une solution de 3-chloro-4-méthoxy-aniline (23,6 g, 150 mmol) sous atmosphère inerte à 0° C sont ajoutés successivement, goutte à goutte, une solution molaire de trichlorure de bore dans l'hexane (164 ml, 164 mmol), du chloroacétonitrile (11,4 ml, 180 mmol), et une
- 15    solution molaire de chlorure de diéthylaluminium dans l'hexane (164 ml, 164 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 h, refroidi à 0° C, hydrolysé en ajoutant avec précaution de l'acide chlorhydrique 2N (90 ml), puis porté au reflux 1 h. On refroidit et on ajoute une solution concentrée de soude jusqu'au pH 14. On extrait à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, puis à l'eau salée. On sèche sur
- 20    sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous pression réduite. On reprend le résidu à l'isopentane, on décante, puis on reprend l'insoluble dans le minimum d'éther isopropylique, on ajoute de l'isopentane pour précipiter le produit. On filtre et on sèche sous vide. On obtient 17,26 g d'un solide brun.

RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ ) : 3,82 (s, 3H) ; 4,60 (s, 2H) ; 6,11 (s, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ;

25    7,11 (s, 1H).

**30.b. 7-chloro-4-chlorométhyl-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle**

- A une solution de 5-chloro-2-chloroacétyl-4-méthoxyaniline (17 g, 73 mmol) et de triéthylamine (18,5 ml, 131 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (310 ml), sous argon et à 0° C, on ajoute goutte à goutte une solution de chlorure d'éthylmalonyl (17 ml, 131 mmol). On agite pendant 2 h à température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte à 0° C une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol (obtenue par 1,88 g,
- 30

80 mmol, de sodium dans 90 ml d'éthanol). On agite 12 heures à température ambiante. On ajoute 300 ml d'eau, on agite à nouveau pendant 20 minutes. On filtre le précipité ; on lave à l'eau, à l'éthanol, et à l'éther éthylique. On obtient après séchage sous vide 16,7 g d'un solide jaunâtre.

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 1,31 (t, 3H) ; 3,95 (s, 3H) ; 4,36 (q, 2H) ; 4,95 (s, 2H) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,49 (s, 1H).

**30.c. 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle**

- 10 On porte au reflux pendant 6 h une suspension de 7-chloro-4-chlorométhyl-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (116,7 g, 50 mmol) dans du chlorure de phosphoryle (100 ml). On distille le chlorure de phosphoryle. On reprend le résidu à l'eau, et on agite 30 min. On filtre le précipité et on lave à l'eau jusqu'à neutralité. On reprend le précipité au dichlorométhane et avec une solution saturée de chlorure de sodium. On filtre sur lit de celite et on décante le filtrat. On lave à nouveau la phase  
15 organique par une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous pression réduite. On obtient 15,88 g d'une huile brune.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,47 (t, 3H) ; 4,08 (t, 3H) ; 4,55 (q, 2H) ; 4,87 (s, 2H) ; 7,35 (s, 1H) ; 8,09 (s, 1H).

- 20 **30.d. 2,7-dichloro-6-méthoxy-4-(4-méthylpipérazinométhyl)-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle**

- Un mélange de 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle (6,9 g, 20 mmol) et de *N*-méthylpipérazine (9 ml, 80 mmol) est chauffé à 60° C pendant 30 min. On dilue la masse réactionnelle à l'eau et on extrait à l'acétate  
25 d'éthyle. On décante, on lave la phase organique à l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous pression réduite. On reprend le résidu à l'eau, on agite 15 minutes, on filtre, on lave à l'eau et on sèche sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub>, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 5/95 à 8/92). On obtient 6,7 g de produit, un solide beige.

- 30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,45 (t, 3H) ; 2,28 (s, 3H) ; 2,35-2,70 (m, 8H) ; 3,86 (s, 2H) ; 4,04 (s, 3H) ; 4,48 (q, 2H) ; 7,77 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H).

**30.e. 2,7-dichloro-6-méthoxy-4-(4-méthylpipérazinométhyl)-  
3-quinoléine-méthanol**

On dissout du 2,7-dichloro-6-méthoxy-4-(4-méthylpipérazinométhyl)-3-quinoléine  
carboxylate d'éthyle (6 g, 14,5 mmol) dans du chlorure de méthylène (120 ml). On  
5 ajoute lentement une solution molaire d'hydruure de diisobutylaluminium dans le chlorure  
de méthylène (60 ml, 60 mmol). On agite une heure à température ambiante. On verse  
lentement la masse réactionnelle dans 300 ml d'une solution à 20 % de sel de Rochelle.  
On agite une heure ; on filtre sur celite ; on décante, on lave la phase organique avec une  
solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et  
10 on évapore sous pression réduite. On reprend le solide avec de l'éther isopropylique, on  
filtre et on sèche sous vide. On obtient 4,3 g du produit recherché (80 %), sous forme  
d'un solide jaune.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 2,27 (s, 3H) ; 2,30-2,80 (m, 8H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,08 (s,  
2H) ; 4,96 (s, 2H) ; 5,95 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H).

15 **30.f. 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-  
12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1H-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4H,13H)-  
dione**

Le 2,7-dichloro-6-méthoxy-4-(4-méthylpipérazinométhyl)-3-quinoléine-méthanol est  
20 couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de  
couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide  
jaune, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 2,53 (s, 4H) ; 3,08 (d, 1H) ;  
3,47 (d, 1H) ; 3,58 (s, 4H) ; 4,06 (s, 5H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,42 (q, 2H) ; 6,03 (s,  
25 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,16 (s, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,42 ; 36,53 ; 50,65 ; 53,30 ; 56,67 ; 62,00 ; 66,50 ; 73,32 ;  
99,31 ; 104,86 ; 122,32 ; 126,94 ; 127,70 ; 129,83 ; 130,44 ; 138,89 ; 144,22 ;  
144,85 ; 151,05 ; 153,17 ; 155,92 ; 159,19 ; 172,06.

IR (KBr) : 862 ; 1063 ; 1116 ; 1248 ; 1595 ; 1655 ; 1744 ; 3449.

**Exemple 31 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-morpholinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

- 5 On applique à la 3-chloro-4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au
- 10 composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,32 (s, 4H) ; 2,50 (s, 4H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,06 (s, 5H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,46 (q, 2H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,92 (s, 1H) ; 8,17 (s, 1H).

15 RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,42 ; 36,51 ; 42,57 ; 45,93 ; 50,66 ; 52,83 ; 55,05 ; 56,09 ; 56,72 ; 61,44 ; 73,29 ; 99,30 ; 104,89 ; 122,32 ; 126,89 ; 127,63 ; 129,85 ; 130,16 ; 138,78 ; 144,18 ; 144,81 ; 151,03 ; 153,10 ; 155,10 ; 159,17 ; 172,07.

IR (KBr) : 1055 ; 1252 ; 1596 ; 1655 ; 1747 ; 3449.

- 20 **Exemple 32 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7] indolizino[1,2-b] quinoléine -3,15(4H,13H)-dione**

On applique à l'aniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon

25 la procédure de l'exemple 30.d. avec la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,14 (s, 3H) ; 2,32-2,60 (m, 8H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,09 (q, 2H) ; 5,42 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ;

6,03 (se, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,16 (d, 1H) ; 8,45 (d, 1H).

IR (KBr) : 1652 ; 1735 ; 3424.

**Exemple 33 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pipéridinométhyl-1H-oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à l'aniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,40 (se, 2H) ; 1,48 (se, 4H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,50 (s, 4H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,04 (q, 2H) ; 5,33 (s, 2H) ; 5,42 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,07 (se, 1H) ; 7,75 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (d, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,47 ; 23,50 ; 25,82 ; 36,50 ; 42,50 ; 50,68 ; 54,47 ; 58,00 ; 61,42 ; 73,35 ; 99,55 ; 122,61 ; 125,31 ; 127,58 ; 129,54 ; 129,55 ; 129,56 ; 129,57 ; 140,49 ; 144,95 ; 148,63 ; 152,41 ; 155,90 ; 159,23 ; 172,07.

IR (KBr) : 1659 ; 1727 ; 3408.

**Exemple 34 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-morpholinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à l'aniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,30 (s, 4H) ; 3,49 (d, 1H) ; 3,55 (se, 4H) ; 4,10 (q, 2H) ; 5,35 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,16 (d, 1H) ; 8,47 (d, 1H).

5 RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,42 ; 36,51 ; 42,57 ; 50,68 ; 53,51 ; 56,06 ; 61,42 ; 66,41 ; 73,34 ; 99,56 ; 122,64 ; 125,25 ; 127,56 ; 129,81 ; 139,55 ; 144,92 ; 148,62 ; 152,39 ; 155,89 ; 159,21 ; 172,05.

IR (KBr) : 1657 ; 1729 ; 3347.

**Exemple 35 : 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-**  
10 **(4-méthylpipérazinométhyl)-1H-**  
**oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-**  
**3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à la 4-fluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle  
15 qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d. avec la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,31 (m, 4H) ; 2,50 (m, 4H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,04 (m, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,77 (m, 1H) ; 8,19 (m, 2H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,43 ; 36,51 ; 42,54 ; 45,89 ; 50,67 ; 52,92 ; 54,93 ; 55,92 ;  
25 73,32 ; 99,56 ; 122,69 ; 130,43 ; 132,40 ; 139,69 ; 144,70 ; 145,84 ; 152,19 ; 155,90 ; 159,17 ; 172,05.

IR (KBr) : 836 ; 1051 ; 1217 ; 1291 ; 1612 ; 1662 ; 1726.

**Exemple 36 : 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-**  
30 **12-morpholinométhyl-1H-**  
**oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-**  
**3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à la 4-fluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle



qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la  
5 procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,87 (m, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,51 (m, 4H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,56 (m, 4H) ; 4,05 (m, 2H) ; 5,34 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,77 (m, 1H) ; 8,21 (m, 2H).

RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,40 ; 36,47 ; 42,52 ; 50,59 ; 53,40 ; 56,14 ; 61,44 ; 66,41 ;  
10 73,29 ; 99,58 ; 109,05 ; 109,28 ; 120,11 ; 120,37 ; 122,68 ; 128,53 ; 130,53 ; 132,43 ; 139,13 ; 144,62 ; 145,79 ; 152,07 ; 155,94 ; 159,14 ; 161,59 ; 172,04.

IR (KBr) : 834 ; 860 ; 1061 ; 1118 ; 1215 ; 1286 ; 1516 ; 1609 ; 1658 ; 1734.

**Exemple 37 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-  
(4-méthylpipérazinométhyl)-1H-  
15 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-  
3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d. avec  
20 la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 1,00 (t, 3H) ; 2,00 (q, 2H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,50 (s, 3H) ;  
25 2,61 (m, 8H) ; 3,33 (d, 1H) ; 3,39 (d, 1H) ; 3,97 (d, 1H) ; 4,07 (d, 1H) ; 5,17 (d, 1H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 5,63 (d, 1H) ; 7,13 (d, 1H) ; 7,28 (s, 1H) ; 7,99 (d, 1H).

IR (KBr) : 1652 ; 1747 ; 3430.

**Exemple 38 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-  
12-morpholinométhyl-1H-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-  
3,15(4H,13H)-dione**

- 5 On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au  
10 composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO + CDCl<sub>3</sub>) : 1,00 (t, 3H) ; 2,02 (q, 2H) ; 2,57 (s, 3H) ; 2,60 (s, 4H) ; 3,23 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,75 (s, 4H) ; 4,11 (s, 2H) ; 5,44 (s, 2H) ;  
15 5,47 (d, 1H) ; 5,65 (d, 1H) ; 7,62 (s, 1H) ; 7,73 (d, 1H) ; 8,24 (d, 1H).  
RMN-C<sup>13</sup> (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) : 8,35 ; 13,93 ; 16,01 ; 22,24 ; 25,29 ; 38,18 ; 43,42 ; 54,19 ; 56,04 ; 56,74 ; 64,16 ; 65,09 ; 77,48 ; 108,29 ; 108,57 ; 128,07 ; 128,70 ; 129,90 ; 135,64 ; 138,03 ; 139,86 ; 141,10 ; 141,56 ; 147,78 ; 158,30 ; 161,87 ; 178,72.

20 IR (KBr) : 117 ; 1609 ; 1654 ; 1750 ; 3437.

**Exemple 39 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-  
12-piperidinométhyl-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino  
[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

- On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a.,  
25 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au  
30 composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

**Exemple 38 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-  
12-morpholinométhyl-1H-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-  
3,15(4H,13H)-dione**

- 5 On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au  
10 composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO + CDCl<sub>3</sub>) : 1,00 (t, 3H) ; 2,02 (q, 2H) ; 2,57 (s, 3H) ; 2,60 (s, 4H) ; 3,23 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,75 (s, 4H) ; 4,11 (s, 2H) ; 5,44 (s, 2H) ;  
15 5,47 (d, 1H) ; 5,65 (d, 1H) ; 7,62 (s, 1H) ; 7,73 (d, 1H) ; 8,24 (d, 1H).  
RMN-C<sup>13</sup> (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) : 8,35 ; 13,93 ; 16,01 ; 22,24 ; 25,29 ; 38,18 ; 43,42 ; 54,19 ; 56,04 ; 56,74 ; 64,16 ; 65,09 ; 77,48 ; 108,29 ; 108,57 ; 128,07 ; 128,70 ; 129,90 ; 135,64 ; 138,03 ; 139,86 ; 141,10 ; 141,56 ; 147,78 ; 158,30 ; 161,87 ; 178,72.

20 IR (KBr) : 117 ; 1609 ; 1654 ; 1750 ; 3437.

**Exemple 39 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-  
12-piperidinométhyl-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino  
[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

- On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a.,  
25 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au  
30 composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) : 1,09 (s, 3H) ; 1,70 (t, 1H) ; 2,03 (m, 5H) ; 2,25 (s, 2H) ; 2,70 (s, 3H) ; 3,54 (d, 3H) ; 3,88 (d, 1H) ; 4,01 (se, 2H) ; 5,30 (q, 2H) ; 5,65 (d, 1H) ; 5,96 (d, 1H) ; 6,10 (s, 2H) ; 8,16 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,61 (s, 1H).

5 RMN-C<sup>13</sup> (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) : 8,47 ; 16,07 ; 20,93 ; 22,18 ; 24,76 ; 38,28 ; 43,53 ; 54,30 ; 56,12 ; 58,33 ; 64,24 ; 77,56 ; 108,37 ; 111,30 ; 128,20 ; 129,02 ; 129,98 ; 135,60 ; 138,29 ; 139,90 ; 141,60 ; 142,26 ; 147,57 ; 158,28 ; 161,90 ; 167,63 ; 170,31 ; 178,82.

IR (KBr) : 1605 ; 1657 ; 1728 ; 3399.

10 **Exemple 40 : 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-16-(4-méthyl  
pipérazinométhyl)-10H,12H-[1,4] dioxino [2,3-g] oxepino  
[3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-10,13[15H]-  
dione**

On applique à la 3,4-éthylènedioxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a.,  
15 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6,7-éthylènedioxy-  
3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d. avec  
la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en  
quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit  
dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la  
20 procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : 0,92 (t, 3H) ; 1,89 (q, 2H) ; 2,16 (s, 3H) ; 2,50 (m, 8H) ; 3,12 (d, 1H) ; 3,50 (d, 1H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,47 (s, 4H) ; 5,19 (q, 2H) ; 5,43 (d, 1H) ; 5,56 (d, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,54 (s, 1H) ; 7,76 (s, 1H).

25 RMN-C<sup>13</sup> (DMSO) : 8,45 ; 24,80 ; 36,51 ; 42,48 ; 45,90 ; 50,45 ; 52,98 ; 54,91 ; 56,10 ; 61,44 ; 64,43 ; 73,30 ; 99,03 ; 109,46 ; 113,51 ; 121,95 ; 123,51 ; 127,76 ; 137,99 ; 145,00 ; 145,14 ; 145,27 ; 147,24 ; 150,53 ; 155,99 ; 159,18 ; 172,27 ; 177,00.

IR (KBr) : 1656 ; 1743 ; 3422.

**Exemple 41 : 9-chloro-5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-  
12-morpholinométhyl-1H-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-  
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

- 5 On applique à la 3-chloro-4-fluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au  
10 composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-<sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD) : 1,09 (t, 3H) ; 2,30 (m, 2H) ; 3,50 (d, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 3,98 (d, 4H) ; 4,36 (s, 4H) ; 5,38 (q, 2H) ; 5,64 (d, 1H) ; 5,96 (d, 1H) ; 6,23 (q,  
15 2H) ; 8,57 (d, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,85 (d, 1H).

RMN-C<sup>13</sup> (CF<sub>3</sub>COOD) : 8,10 ; 37,80 ; 43,11 ; 54,31 ; 55,78 ; 63,75 ; 65,11 ; 77,06 ; 128,28 ; 129,55 ; 130,33 ; 136,26 ; 137,11 ; 138,40 ; 139,67 ; 139,85 ; 148,58 ; 157,54 ; 159,74 ; 161,31 ; 178,00.

IR (KBr) : 848 ; 1042 ; 1230 ; 1609 ; 1658 ; 1750 ; 3310 ; 3387.

- 20 **Exemple 42 : résolution de la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione**

On porte à ébullition un mélange d'acide β-éthyl-β-hydroxy-(8-hydroxyméthylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9-(11*H*)-one-7-yl)-propionique (19,5 g, 51 mmol) et de  
25 L-(-)-α-méthylbenzylamine (12,12 g, 100 mmol) dans de l'éthanol absolu (1 l), on filtre à chaud et on laisse reposer 68 h. On filtre le précipité et on lave à l'éthanol et à l'éther pour donner 9,8 g d'un solide blanc. Une analyse par chromatographie liquide à haute pression sur phase stationnaire chirale ("HPLC chirale" sur colonne Chiral-AGP (Chromtech, Stockholm, Suède) 100 x 4 mm, éluant acétonitrile 2 % dans tampon  
30 phosphate 10 mM à pH 6,9, pics éluant à 4,5 et 7,5 min) révèle deux pics intégrant respectivement pour 24 % et 76 % de la surface totale des deux pics. On reprend le solide dans de l'éthanol à 93 % (350 ml) au reflux, puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir 4,8 g d'un solide blanc

donnant deux pics intégrant respectivement pour 9 % et 91 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On reprend le solide dans de l'éthanol à 50 % (48 ml) au reflux puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour donner 2,7 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 3 % et 97 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On reprend le solide dans de l'éthanol à 50 % (22 ml) au reflux puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir 1,6 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 1 % et 99 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On traite le sel résultant, diastéréoisomériquement enrichi, repris dans de l'eau distillée (20 ml), par de l'acide acétique (0,35 ml, 6,4 mmol) pendant 15 min. On filtre le précipité obtenu, on lave à l'eau, à l'acétone et à l'éther puis on sèche sous vide à 80° C pour obtenir 1,1 g d'un solide blanc. On reprend ce dernier dans de l'éthanol absolu (55 ml) additionné d'acide chlorhydrique concentré (11,5 N, 11 ml) pour obtenir une solution jaune qui est maintenue sous agitation à température ambiante 68 h. On filtre le précipité ainsi obtenu et on lave à l'eau, à l'éthanol et à l'éther, puis on sèche sous vide à 80° C pour obtenir 770 mg de 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione énantiomériquement enrichie. Une analyse par HPLC chirale (colonne Chiral-AGP, éluee par un gradient de 2 à 5 % d'acétonitrile dans tampon phosphate 10 mM à pH 6,9, pics éluant à 15 et 20 min) révèle un excès énantiomérique de 98 %. On reprend la procédure décrite ci-dessus en remplaçant la L-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine par la D-(+)- $\alpha$ -méthylbenzylamine. On obtient ainsi l'autre énantiomère du 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione.

En utilisant les procédés indiqués ci-dessus, on peut également préparer les produits suivants, qui font également partie de l'invention et qui constituent des produits préférés :

10-benzyloxy-5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*, 13*H*)-dione ;

5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino [3', 4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine 3,15 (4*H*, 13*H*)-dione ;

5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-11-diméthylaminométhyl-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*, 13*H*)-dione ;

- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-9,10-diméthoxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*, 13*H*)-dione ;
- 10-bromo-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*, 13*H*)-dione ;
- 5 11-bromo-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*, 13*H*)-dione ;
- 5-éthyl-12-diéthylaminométhyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*, 13*H*)-dione ;
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*,3*H*-cyclopenta [g] oxepino [3',4':6,7] indolizino  
10 [1,2-*b*] quinoléine-3,16 [14*H*]-dione ;
- 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-16-(4-méthylpiperazino méthyl)-9*H*, 11*H*-[1,3] dioxolo [4,5-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-9,12 [14*H*]-dione ;
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(1-imidazylméthyl)-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 [4*H*, 13*H*]-dione ;
- 15 8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-10*H*, 12*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] pyrido [2,3-*g*] quinoléine-10,13 [15*H*]-dione ;
- 5-éthyl-4,5,9,10,11,12-hexahydro-5-hydroxy-1*H*, 3*H*-benzo [g] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,17 [15*H*]-dione ;
- 8-éthyl-8,9-dihydro-8-hydroxy-14*H*, 10*H*, 12*H*-[1,3] dioxino [4,5-*g*] oxepino  
20 [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-10,13 [15*H*]-dione ;
- 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-1*H*, 9*H*, 11*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] pyrrolo [2,3-*g*] quinoléine-9,12 [14*H*]-dione ;
- 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-1*H*, 9*H*, 11*H*-imidazo [4,5-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-9,12 [14*H*]-dione ;
- 25 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-1*H*, 9*H*, 11*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] 1,2,3-triazolo [4,5-*g*] quinoléine-9,12 [14*H*]-dione ;

7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-9*H*, 11*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] thiazolo [4,5-*g*] quinoléine-9,12 [14*H*]-dione ; et

7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-9*H*, 11*H*-oxazolo [4,5-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-9,12 [14*H*]-dione.

## 5 Etude pharmacologique des produits de l'invention

### 1. Test sur l'activité de relaxation de l'ADN induite par la topoisomérase 1.

- Toutes les réactions sont effectuées dans un tampon de réaction de 20 µl constitué de 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 50 mM de KCl, 0,5 mM de dithiothreitol, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM d'acide éthyldiamine tétraacétique (EDTA), 30 µg/ml d'albumine de sérum de bovin et 300 ng de pUC19 surenroulé (Pharmacia Biotech, Orsay, France) avec ou sans composés à tester à des concentrations définies. Tous les composés à tester sont dissous initialement dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 50 mM, les autres dilutions ayant été faites dans l'eau distillée. La concentration en DMSO finale ne dépasse pas 1 % (v/v). La réaction est initiée par l'addition d'une unité de topoisomérase 1 d'ADN de thymus de veau purifié (Gibco-BRL, Paisley, Royaume-Uni) et est effectuée pendant 15 minutes à 37° C. Les réactions sont arrêtées par addition de 3 µl d'un mélange contenant du sulfate de dodécyl sodium à 1 %, 20 mM d'EDTA et 500 µg/ml de protéinase K (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Après une période d'incubation supplémentaire de 30 minutes à 37° C, 2 µl d'un tampon de chargement contenant 10 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, du bleu de bromophénol à 0,3 % et du Ficoll à 16 % sont ajoutés aux échantillons qui sont soumis à une électrophorèse dans des gels d'agarose à 1,2 % à 1 V/cm pendant 20 heures dans un tampon contenant 36 mM de Tris-HCl pH 7,8, 30 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 mM d'EDTA et 2 µg/ml de chloroquine. Les gels sont colorés avec 2 µg/ml de bromure d'éthidium, photographiés sous lumière UV à 312 nm avec un appareil photographique et l'intensité fluorescente est mesurée avec une caméra bioProfil (Vilber Lourmat, Lyon, France) en vue de déterminer le pourcentage d'ADN relaxé. Chaque expérimentation est faite au moins trois fois en double.
- 30 Dans chaque expérimentation, de l'ADN plasmide surenroulé est incubé seul ou avec la topoisomérase 1. La réaction est complète en l'espace de 15 minutes. Pour chaque composé à tester ou témoin, l'ADN plasmide surenroulé est incubé en présence de 500 µM de composé à tester avec enzyme ou sans enzyme plus le composé à tester, à des



concentrations de 10  $\mu$ M, 100  $\mu$ M, 200  $\mu$ M et 500  $\mu$ M. Comme il est indiqué dans le Tableau I, les exemples 2, 3, 4, 9, 10 et 11 inhibent l'activité de relaxation favorisée par la topoisomérase 1 d'une manière dépendant de la dose.

TABLEAU I

POURCENTAGE D'ADN RELAXÉ				
EXEMPLE	CONCENTRATION ( $\mu$ M)			
	10	100	200	500
Exemple 2	97,9	78,3	73,2	51,1
Exemple 3	79,9	59,9	55,0	45,7
Exemple 4	99,1	82,2	67,6	32,9
Exemple 9	77,1	33,9	29,7	20,4
Exemple 10	96,9	45,4	26,2	8,7
Exemple 11	65,0	50,3	39,8	31,0

## 5 2. Test sur la prolifération de cellules

Huit lignées de cellules tumorales sont utilisées dans cette étude : L1210 (leucémie lymphocytaire de souris), HCT15 et LOVO (lignées de cellules d'adénocarcinome de colon humain), A549 (carcinome de poumon humain), A172, U373 et U87 (glioblastomes humains). Toutes ces lignées sont obtenues de la collection de cultures types américaines (ATCC), Rockville, Md. Des cultures de cellules L1210 en suspension sont cultivées dans un milieu eagle modifié de Dulbecco (DMEM) (BioWhitaker, Verviers, Belgique) complété avec 10 % de sérum de veau fœtal inactivé par chauffage, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline et 50  $\mu$ g/ml de streptomycine. Des cellules HT29 sont cultivées dans des cultures mono-couche dans un milieu McCoy 5a (Gibco, Paisley, Royaume-Uni) complété avec 10 % de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur plus 2 mM de glutamine et 50  $\mu$ g/ml de gentamycine. Les autres cellules sont cultivées dans un milieu essentiel modifié de Earle (EMEM ; Gibco, Paisley, Royaume-Uni) complété avec 5 % de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline et 50  $\mu$ g/ml de streptomycine. Toutes les lignées de

cellules sont cultivées à 37° C dans une atmosphère humidifiée contenant 95 % d'air et 5 % de CO<sub>2</sub>.

L'inhibition de la prolifération des lignées de cellules de tumeur est déterminée au moyen d'un essai MTT. 1500 cellules L1210 dans un milieu de culture (selon les besoins de milieu des cellules) sontensemencées dans un puits d'une plaque de micropuits (niveau  
5 de culture de tissus : 96 puits, fond plat) 24 heures avant le traitement avec les composés à tester. Pour ces études de dose-réponse, les cellules sont incubées avec chacun des composés à tester ou leur solvant correspondant (témoins) pendant 48 heures sur une plage de concentration finale de  $1.10^{-10}$  à  $1.10^{-4}$  M. Tous les composés sont  
10 dissous juste avant utilisation dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à une concentration de 50 mM. D'autres dilutions de médicaments sont effectuées dans le milieu de culture. La concentration de DMSO finale ne dépasse jamais 0,2 % (v/v). Comme témoins, les solutions de médicaments sont remplacées par le solvant qui est dilué successivement de la même façon que les composés à tester.

15 Après la période d'incubation, le réactif de marquage MTT (bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazolium ; Thiazol bleu, Sigma M 565, Sigma, St Louis, MO) est ajouté à une concentration finale de 0,3 mg/ml à chaque puits. Les cellules sont incubées pendant 4 heures à 37° C dans une atmosphère humidifiée. Cette étape permet à la déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes de convertir  
20 le sel de tétrazolium jaune MTT en cristaux de formazan pourpres. La partie surnageante est éliminée et les cristaux de formazan formés sont solubilisés avec du DMSO. La solution colorée résultante est quantifiée par absorbance à 570 nm en utilisant un spectrophotomètre multi-cuves à balayage. Les données concernant la prolifération sont exprimées en pourcentage de cellules vivantes dans les puits traités, divisé par les cellules  
25 vivantes dans les témoins. Chaque point représente la moyenne de trois expérimentations indépendantes, chaque expérimentation représentant six déterminations.

Pour les autres lignées de cellules (HCT15, LOVO, A549, A172, U373, U87), 1000 à 2000 cellules sontensemencées dans un puits d'une plaque de micropuits 24 heures avant le traitement médicamenteux. Elles sont incubées avec chacun des composés à tester  
30 ou leur solvant correspondant (témoins) pendant 72 heures sur une plage de concentration finale de  $1.10^{-10}$  à  $1.10^{-6}$  M.

Les résultats sont exprimés en pourcentages de prolifération calculés par la densité optique (DO) des cellules traitées avec un médicament divisé par la DO des cellules

témoins (cellules traitées avec le DMSO). Comme représenté dans le Tableau II, les composés à tester ont inhibé la prolifération des cellules d'une manière dépendant de la dose.

TABLEAU II

POURCENTAGE DE PROLIFÉRATION CELLULAIRE								
EXEMPLE	Lignée de cellule	CONCENTRATION (nM)						
		0,1	1	10	100	1 000	10 000	100 000
Exemple 3	L1210	87,22	68,92	42,64	26,85	10,83	2,11	2,20
	HCT15	86,00	84,00	58,00	44,00	18,00	9,00	13,00
	LOVO	108,00	86,00	54,00	31,00	23,00	10,00	12,00
	A549	132,00	111,00	75,00	39,00	35,00	10,00	11,00
	A172	89,00	101,00	68,00	37,00	27,00	10,00	7,00
	U373	99,00	98,00	40,00	24,00	17,00	13,00	9,00
	U87	108,00	85,00	42,00	23,00	15,00	5,00	6,00
Exemple 4	L1210	92,14	97,14	91,08	86,28	46,79	27,80	8,09
	HCT15	91,00	92,00	86,00	78,00	54,00	20,00	7,00
	LOVO	80,00	75,00	79,00	69,00	38,00	21,00	5,00
	A549	71,00	76,00	71,00	56,00	36,00	22,00	12,00
	A172	93,00	92,00	98,00	97,00	44,00	31,00	10,00
	U373	86,00	85,00	89,00	63,00	30,00	16,00	2,00
	U87	98,00	101,00	98,00	74,00	11,00	6,00	2,00
Exemple 9	L1210	74,04	62,05	44,72	34,01	20,20	4,34	1,58
	HCT15	94,00	89,00	59,00	35,00	15,00	8,00	3,00
	LOVO	74,00	85,00	44,00	31,00	21,00	4,00	2,00
	A549	91,00	88,00	50,00	31,00	23,00	5,00	3,00
	A172	97,00	89,00	44,00	36,00	19,00	3,00	1,00
	U373	89,00	69,00	24,00	18,00	8,00	3,00	1,00
	U87	105,00	72,00	14,00	7,00	4,00	2,00	6,00
Exemple 10	L1210	91,51	97,94	89,28	67,32	31,51	19,78	3,65
	HCT15	111,00	87,00	103,00	63,00	42,00	17,00	9,00
	LOVO	71,00	76,00	77,00	52,00	29,00	18,00	4,00
	A549	71,00	76,00	71,00	56,00	36,00	22,00	7,00
	A172	93,00	92,00	91,00	60,00	39,00	15,00	3,00
	U373	96,00	104,00	87,00	35,00	20,00	10,00	2,00
	U87	96,00	79,00	89,00	17,00	6,00	5,00	2,00
Exemple 11	L1210	91,99	81,37	23,16	16,83	5,59	1,45	1,04
	HCT15	71,00	63,00	45,00	23,00	12,00	9,00	9,00
	LOVO	66,00	42,00	29,00	21,00	8,00	3,00	3,00
	A549	82,00	44,00	29,00	26,00	4,00	3,00	2,00
	A172	95,00	53,00	47,00	39,00	12,00	3,00	2,00
	U373	50,00	30,00	25,00	8,00	2,00	1,00	2,00
	U87	40,00	21,00	12,00	6,00	1,00	1,00	1,00

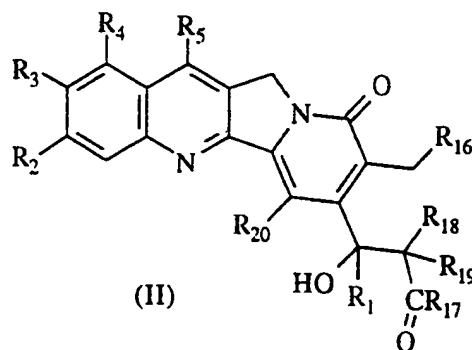
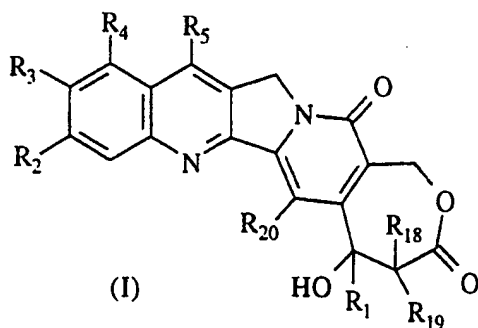
### 3. Test de développement *in vivo*

Les composés selon l'invention sont testés *in vivo* en utilisant la lignée de cellules de leucémie lymphoblastique L1210 de souris. Les cellules de tumeur sont maintenues par passage par voie i.p. de série dans des souris DBA/2 (Lafacédu, Lyon, France). Dans un  
5 but expérimental,  $10^6$  cellules / 0,2 ml sont injectées par voie i.p. à des souris femelles B6D2F1. Le traitement commence le jour 1 après l'inoculation de la leucémie et continue jusqu'au jour 4 ou au jour 8. Les composés à tester sont injectés par voie i.p ou i.v. à différentes concentrations et le volume injecté est ajusté à 0,1 ml / 10 g de poids corporel. Les souris non traitées meurent entre le jour 9 et le jour 14, après l'injection de  
10 cellules de leucémie lymphoblastique L1210 et la survie des souris traitées est surveillée pendant une période s'étendant jusqu'à 60 jours.

L'expérience est conduite avec la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione. Ce composé augmente de 50 % la durée de vie des souris à des concentrations entre 0,32 et 2,5 mg/kg  
15 administrées par voie i.p. pendant 4 jours et à des concentrations entre 0,32 et 5,0 mg/kg administrées par voie i.v. pendant 8 jours.

## REVENDICATIONS

1. Un analogue de la camptothécine, caractérisé en ce que l'hydroxy lactone de la camptothécine est une  $\beta$ -hydroxy lactone ou le  $\beta$ -hydroxy acide correspondant, résultant de l'ouverture de cette lactone, ou un dérivé de ce  $\beta$ -hydroxy acide ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
2. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit composé est de formule (I) ou de formule (II),



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

- $R_1$  représente un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyl inférieur, un haloalkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur ;
- $R_2, R_3$  et  $R_4$  représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkényle inférieur, cyano, cyano alkyle inférieur, nitro, nitro alkyle inférieur, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur,  $(CH_2)_mNR_6R_7$ ,  $(CH_2)_mOR_6$ ,  $(CH_2)_mSR_6$ ,  $(CH_2)_mCO_2R_6$ ,  $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$ ,  $(CH_2)_mC(O)R_8$ ,  $(CH_2)_mOC(O)R_8$ ,  $O(CH_2)_mNR_6R_7$ ,  $OC(O)NR_6R_7$ ,  $OC(O)(CH_2)_mCO_2R_6$ , ou  $(CH_2)_n[N \equiv X]$ ,  $OC(O)[N \equiv X]$ ,  $(CH_2)_mOC(O)[N \equiv X]$ , aryle ou aryle alkyle inférieur substitué ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkylamino inférieur, haloalkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur) ou  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle les

- éléments de la chaîne sont sélectionnés parmi le groupe constitué de CH, CH<sub>2</sub>, O, S, N ou NR<sub>9</sub> ;
- 5 **R<sub>5</sub>** représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, alkyle inférieur sulphonyl alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>q</sub>R<sub>11</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>P(O)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(S)R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, ou un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X], OC(O)[N=X], (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)[N=X], aryle ou aryle alkyle inférieur substitué ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- 10 **R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>** représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, le radical substitué ou non substitué aryle ou aryle alkyle inférieur, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- 20 **R<sub>8</sub>** représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou le radical substitué ou non substitué aryle ou aryle alkyle inférieur, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- 30 **R<sub>9</sub>** représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle, ou aryle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- 35

- R<sub>10</sub> représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryle, ou aryle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- 5 R<sub>11</sub> représente un alkyle inférieur, aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>14</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>14</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>[N=X] ;
- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent, indépendamment, un alkyle inférieur, aryle, alkoxy inférieur, aryloxy ou amino ;
- R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur ou aryle ;
- 10 R<sub>16</sub> représente H ou OR<sub>21</sub> ;
- R<sub>17</sub> représente OR<sub>6</sub> ou NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ;
- R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub> représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy ;
- R<sub>20</sub> représente H ou halo ;
- 15 R<sub>21</sub> représente H, un alkyle inférieur, CHO ou C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub> ;
- m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- n est 1 ou 2 ; et
- q représente un nombre entier de 0 à 2 ; et [N=X] représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, X représentant la chaîne nécessaire pour compléter ledit groupe hétérocyclique et sélectionnée dans le groupe
- 20 constitué de O, S, CH<sub>2</sub>, CH, N, NR<sub>9</sub> et COR<sub>10</sub> ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

### 3. Un composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que

- 25 R<sub>1</sub> représente un alkyle inférieur, alkényle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur ou alkylthio inférieur alkyle inférieur ;
- R<sub>5</sub> représente H, un halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, hydroxy alkyle inférieur, nitro, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>,
- 30 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X], OC(O)[N=X], (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC[N=X], aryle ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué ;
- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent, indépendamment, un alkyle inférieur ; et
- 35 R<sub>16</sub> représente OR<sub>21</sub> ;

R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent H ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

4. Un composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que

- 5 R<sub>1</sub> représente un alkyle inférieur, alkényle inférieur, halo alkyle inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur ;
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, indépendamment, H, un halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, nitro, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, 10 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X] ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)[N=X] substitué ou non substitué, ou OC(O)[N=X], ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, ensemble, forment une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle lesdits éléments de la chaîne sont choisis dans le groupe constitué de CH, CH<sub>2</sub>, O, S, N ou NR<sub>9</sub> ;
- 15 R<sub>5</sub> représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)R<sub>8</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X] ou OC(O)[N=X] substitué ou non substitué, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)[N=X] ;
- 20 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, aryle, aryle alkyle inférieur ou halo alkyle inférieur ;
- 25 R<sub>8</sub> représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle ou aryle alkyle inférieur ;
- 30 R<sub>9</sub> représente H, un alkyle inférieur, ou un halo alkyle inférieur ;
- R<sub>10</sub> représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou alkoxy inférieur ;
- R<sub>11</sub> représente un alkyle inférieur ; et
- R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> représentent, indépendamment, H ou un alkyle inférieur ;



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

5. Un composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que  $R_1$  représente le groupe éthyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

6. Un composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit composé est de  
5 formule (I) ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

7. Un composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit composé a la formule (II) ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

8. Un composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que  $R_2$  et  $R_3$  représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, halo, halo alkyle inférieur ou  $(CH_2)_mOR_6$ , ou  
10  $R_2$  et  $R_3$ , ensemble, forment un méthylènedioxy ou un éthylènedioxy ; et  $R_4$  et  $R_5$  représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur,  $(CH_2)_mNR_6R_7$  ou  $(CH_2)_n[N=X]$  non substitué ou substitué par un alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

9. Un composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que  $R_4$  représente H ou  
15  $(CH_2)_mNR_6R_7$  dans lequel  $R_6$  et  $R_7$  représentent, indépendamment, H ou un alkyle inférieur, et  $R_5$  représente H, un alkyle inférieur ou  $(CH_2)_n[N=X]$  substitué ou non substitué et  $[N=X]$  représente le groupe pipérazinyle ou morpholinyle et ledit substituant est un alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

10. Un composé selon la revendication 9, caractérisé en ce que  $R_2$  représente H ou un  
20 halo ; et  $R_3$  représente H, un alkyle inférieur, halo, ou  $OR_6$  dans lequel  $R_6$  représente H, un alkyle inférieur ou un aryle alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

11. Un composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que  $R_2$  représente H, chloro ou fluoro ; et  $R_3$  représente H, fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy ; ou un sel  
25 pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

12. Un composé selon la revendication 9, caractérisé en ce que  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un méthylènedioxy ou un éthylènedioxy ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

13. Un composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les produits répondant aux formules suivantes :

- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 5 – 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-10*H*,12*H*-[1,4] dioxino [2,3-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-10,13 (15*H*)-dione
- 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino
- 10 [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10,-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione
- 15 – 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-
- 20 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-9*H*,11*H*-[1,3] dioxolo [4,5-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-9,12[14*H*]-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 25 – 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9,11-dichloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino
- 30 [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 10-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

- 10-chloro-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino  
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-11-morpholino méthyl-1*H*-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*) - dione
- 5 - 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-méthyl-1*H*-oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-  
*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-  
10 méthyl piperazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-  
3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-morpholinométhyl-1*H*-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1*H*-  
15 oxepino[3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine -3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pipéridinométhyl-1*H*-oxepino  
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-morpholinométhyl-1*H*-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 20 - 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1*H*-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-morpholinométhyl-1*H*-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-  
25 1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-morpholinométhyl-1*H*-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-piperidinométhyl-1*H*-oxepino  
[3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 30 - 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-16-(4-méthyl pipérazinométhyl)-10*H*,12*H*-  
[1,4] dioxino [2,3-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-10,13[15*H*]-  
dione
- 9-chloro-5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-morpholinométhyl-1*H*-  
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

35 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

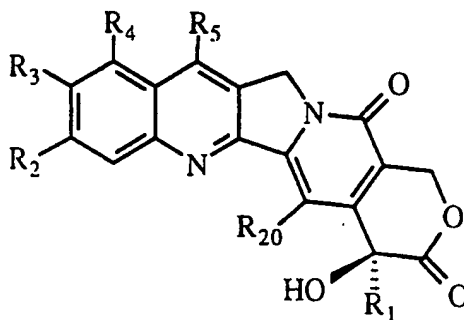
14. Un composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, halo, halo alkyl inférieur ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>6</sub>, ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un méthylènedioxy ou un éthylènedioxy ; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X] non substitué ou substitué par un alkyle inférieur ; R<sub>20</sub> représente H ; R<sub>17</sub> représente OR<sub>6</sub>, dans lequel R<sub>6</sub> représente H ou un alkyle inférieur, ou NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> dans lequel R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, indépendamment, représentent H, un alkyle inférieur, aryle ou aryle alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
15. Un composé selon la revendication 13, caractérisé en ce que R<sub>4</sub> représente H ou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, dans lequel R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent, indépendamment, H ou un alkyle inférieur ; R<sub>5</sub> représente H, un alkyle inférieur, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>[N=X] non substitué ou substitué par un alkyle inférieur et [N=X] est le groupe pipéridinyle ou morpholinyle ; et R<sub>17</sub> représente OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente H ou un alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
16. Un composé selon la revendication 14, caractérisé en ce que R<sub>2</sub> représente H ou halo ; R<sub>3</sub> représente H, un alkyle inférieur, halo ou OR<sub>6</sub> dans lequel R<sub>6</sub> représente H, un alkyle inférieur ou un aryle alkyle inférieur ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
17. Un composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que R<sub>2</sub> représente H, chloro ou fluoro ; et R<sub>3</sub> représente H, fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
18. Un composé selon la revendication 15, caractérisé en ce que R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble le dioxyméthylène, ou le dioxyéthylène ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
19. Un composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les produits répondant aux formules suivantes :
- $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle
  - $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle
  - Acide  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionique

- $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de méthyle
- $\beta$ -éthyl- $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle
- 5 -  $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle
- $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle
- Acide  $\beta$ -éthyl- $\gamma$ -(12-éthyl-8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)- $\beta$ -hydroxy-propionique
- 10 - Acide  $\gamma$ -(12-benzyloxy-8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-7-yl)- $\beta$ -éthyl- $\beta$ -hydroxy-propionique (E)

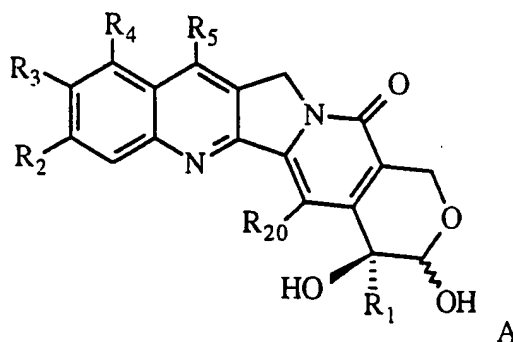
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

20. Procédé de préparation des composés de formules I et II selon l'une quelconque des  
15 revendications 2 à 19, caractérisé en ce que

- l'on réduit l' $\alpha$ -hydroxylactone de la camptothécine de formule générale



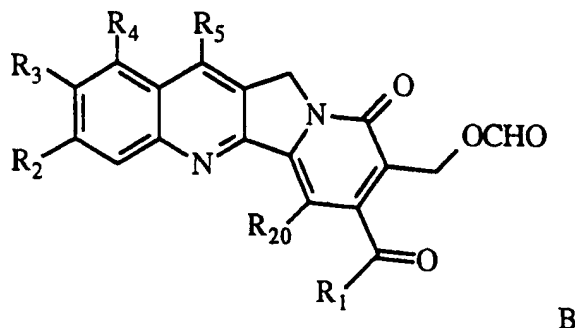
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>20</sub> ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir l' $\alpha$ -hydroxylactol de formule générale A



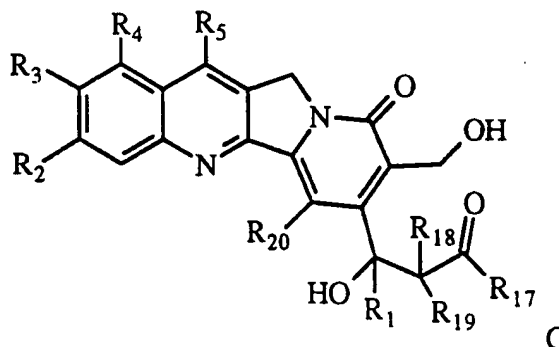
20

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>20</sub> ont la signification indiquée ci-dessus,

- l'on coupe, dans le composé A ainsi formé, la liaison carbone-carbone liant les carbinols vicinaux, par traitement avec un agent oxydant approprié de façon à donner les carbonyles correspondants, pour obtenir le composé de formule B

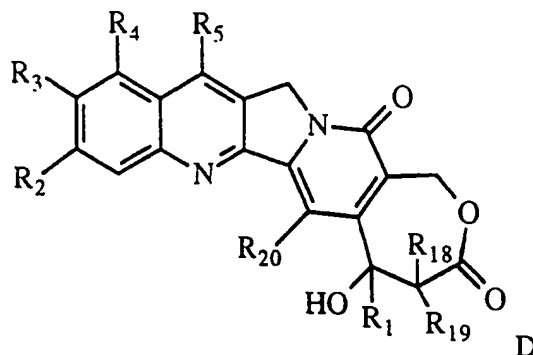


- 5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus  
 - puis l'on traite par un agent alkylant fonctionnalisé et l'on coupe la fonction formyl du composé de formule B ainsi formé pour donner un  $\beta$ -hydroxyester de formule générale C



- 10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus  
 et  $R_{17}$  représente  $OR_6$  et  $R_6$  représente un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur ;

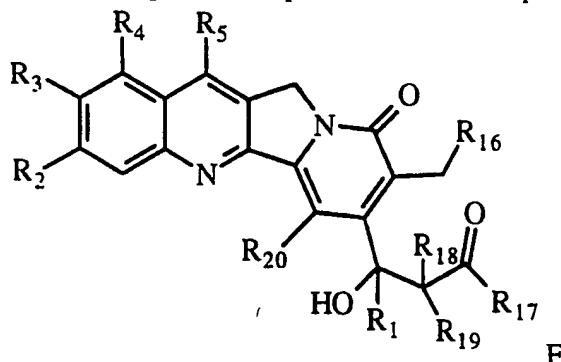
-l'on cyclise le dit composé de formule générale C pour donner le composé  $\beta$ -hydroxylactonique de formule générale D



15

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus,

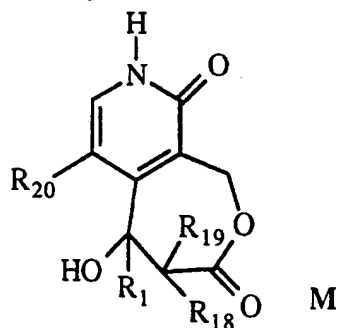
-l'on ouvre la lactone de formule générale D pour donner le composé de formule E



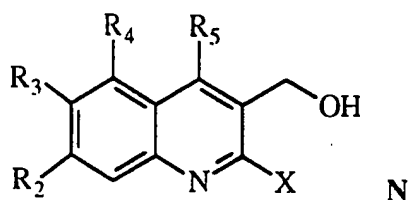
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  et  $R_{20}$  ont la signification indiquée ci-dessus ;  $R_{16}$  représente  $OR_{21}$  dans lequel  $R_{21}$  représente H ou un alkyl inférieur ; et  
 5  $R_{17}$  représente  $OR_6$  ou  $NHR_6$  et  $R_6$  représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur.

**21. Procédé de préparation des composés de formules I et II selon l'une quelconque des revendications 2 à 19, caractérisé en ce que**

10 - l'on couple un composé de formule générale M

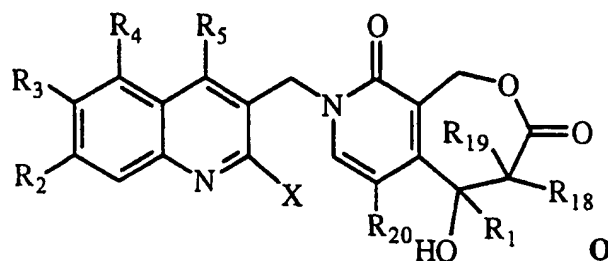


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R_{20}$  représente l'hydrogène ou un atome d'halogène, avec un 2-halo-3-quinoléine-méthanol de formule générale N



15

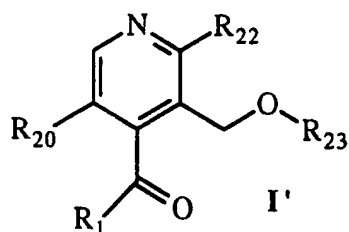
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et X représente un atome d'halogène, pour donner le composé de formule O



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> et X ont la signification indiquée ci-dessus ;

- 5 - puis l'on cyclise le composé de formule générale O pour obtenir le composé de formule générale D telle que définie ci-dessus.

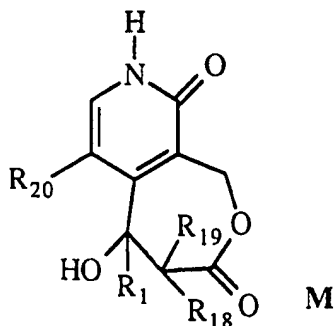
22. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule I'



dans laquelle

- 10 R<sub>1</sub> est un alkyle inférieur, un alkenyle inférieur, un alkynyle inférieur, un halo alkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur ;  
 R<sub>20</sub> est H ou halo ; R<sub>22</sub> est F, Cl ou un alkoxy inférieur ; et R<sub>23</sub> est un groupe protecteur d'hydroxyl primaire.

23. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule M





dans laquelle

R<sub>1</sub> est un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyle inférieur, un halo alkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur ; R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub> représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy ; et R<sub>20</sub> représente H ou halo.

**24.** Composés selon la revendication 23, caractérisé en ce que R<sub>1</sub> représente éthyle et R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> représentent H.

**25.** A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

**26.** A titre de médicaments, les produits de formule (I) ou (II) telle que définie dans les revendications 2 à 19, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) ou (II).

**27.** Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments définis dans l'une des revendications 25 à 26.

**28.** Utilisation des produits de formule I et II telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation de médicaments destinés à inhiber la topoisomérase.

**29.** Utilisation des produits de formule I et II telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation de médicaments anti-tumoraux.

**30.** Utilisation des produits de formule I et II telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation de médicaments anti-viraux.

**31.** Utilisation des produits de formule I et II telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation de médicaments anti-parasitaires.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
T/FR 96/00980

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D491/22 A61K31/47 C07D471/14 C07D491/04 C07D213/64  
C07D213/61 //(C07D491/22,313:00,221:00,221:00,209:00),  
(C07D471/14,221:00,221:00,209:00),(C07D491/04,313:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 3, 1989, WASHINGTON US, pages 715-720, XP002014409 R. P. HERTZBERG ET AL: "Modification of the hydroxy lactone ring of camptothecin: Inhibition of mammalian topoisomerase I and biological activity" see page 717	1,2,28, 29
A	WO,A,94 11376 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 26 May 1994 see claims 1,68 --- -/--	1,2,28, 29

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 1996

Date of mailing of the international search report

09.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 19, no. 5, May 1976, WASHINGTON US, pages 675-679, XP002014410 T. SUGAWASA ET AL: "Experiments on the synthesis of dl-camptothecin. 4. Synthesis and antileukemic activity of dl-camptothecin analogues" see example 25 -----</p>	1,2,28, 29

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00980

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9411376	26-05-94	US-A- 5391745	21-02-95
		US-A- 5446047	29-08-95
		AU-A- 4781693	08-06-94
		US-A- 5525731	11-06-96
		US-A- 5541327	30-07-96
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Form Internationale No  
PCT/FR 96/00980

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D491/22 A61K31/47 C07D471/14 C07D491/04 C07D213/64  
C07D213/61 //(C07D491/22,313:00,221:00,221:00,209:00),  
(C07D471/14,221:00,221:00,209:00),(C07D491/04,313:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 3, 1989, WASHINGTON US, pages 715-720, XP002014409 R. P. HERTZBERG ET AL: "Modification of the hydroxy lactone ring of camptothecin: Inhibition of mammalian topoisomerase I and biological activity" voir page 717	1,2,28, 29
A	WO,A,94 11376 (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 26 Mai 1994 voir revendications 1,68 --- -/--	1,2,28, 29

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non  
considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international  
ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de  
priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une  
autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à  
une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais  
postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la  
date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la  
technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe  
ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut  
être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité  
inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée  
ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive  
lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres  
documents de même nature, cette combinaison étant évidente  
pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 Septembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09.10.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No  
T/FR 96/00980

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 19, no. 5, Mai 1976, WASHINGTON US, pages 675-679, XP002014410 T. SUGAWASA ET AL: "Experiments on the synthesis of dl-camptothecin. 4. Synthesis and antileukemic activity of dl-camptothecin analogues" voir exemple 25</p> <p>-----</p>	1,2,28, 29

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem Internationale No

PCT/FR 96/00980

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0-A-9411376	26-05-94	US-A- 5391745	21-02-95
		US-A- 5446047	29-08-95
		AU-A- 4781693	08-06-94
		US-A- 5525731	11-06-96
		US-A- 5541327	30-07-96
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**